

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON
- MÉDECINE -

Année 1971 - N° 66

**LES MÉLANOMES MALINS MUQUEUX
DE LA SPHÈRE O. R. L.**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 26 Avril 1971

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques ROQUES

né le 23 Juin 1943

à LA TRONCHE (Isère)

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON
- MÉDECINE -

Année 1971 - N°

**LES MÉLANOMES MALINS MUQUEUX
DE LA SPHÈRE O. R. L.**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 26 Avril 1971

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques ROQUES

né le 23 Juin 1943

à LA TRONCHE (Isère)

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

MÉDECINE

Année 1971 - 72

LES MÉLAÏQUES MALINS MUCOUEUX
DE LA SPHÈRE O. R. L.



THÈSE

présentée

à l'Université Claude Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 20 Avril 1972

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques ROQUES

né le 23 Juin 1945

à LA TRONCHE (Isère)

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyens honoraires :

M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut
M. J.F. CIER - Professeur de Physiologie.

Le Président de l'Université : J. BOIDIN.

Le Premier Vice-Président : R. TOURAINE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. GARIN - GATE - GUILLEMINET - HERMANN - ROCHET -
POLOSSON - ENSELME - WERTHEIMER - SARROUY - BANSILLON -
LACROIX - PAUFIQUE - CROIZAT - CREYSSEL - BERTRAND -

PROFESSEURS

MM;	J. CIBERT	Clinique urologique
	P. PONTIUS	Physique biologique (détaché à Beyrouth)
	R. FROMENT	Clinique de prophylaxie cardio-vasculaire
	L. REVOL	Pharmacie galénique
	J. BOURRET	Médecine du Travail
	M. LEVRAT	Clinique médicale A
	R. SOHIER	Bactériologie - Virologie - Immunologie
	G. NETIEN	Botanique
	A. BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
	B. DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
	L. ROCHE	Médecine légale et déontologie
	J. COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
	P. MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audiophonologie
	H. THIERS	Clinique de Dermatologie, syphiligraphie et allergologie
	J. BRUN	Clinique de Pneumophtisiologie
	M. DARGENT	Clinique carcinologique
	M. BERGER (1)	Physique nucléaire appliquée à la médecine
	P. GIRARD	Clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale
	M. GIRARD	Clinique médicale D
	M. LATARJET	Clinique chirurgicale B

(1) Professeurs à titre personnel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546306_0029

MM. A. VACHON	Clinique médicale C
P. GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
J. PAPILLON	Radiologie
M. JEUNE	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge
A. GONIN	Clinique médicale B
P. MONNET	Clinique médicale infantile B
J. CHATONNET	Physiologie B
P. GUINET	Clinique endocrinologique
H. COLLET (1)	Chimie générale et pharmaceutique
A. TRILLAT	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
Ch. FREIDEL	Clinique stomatologique
J. DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
L. MANSUY (1)	Neurochirurgie
L. REVOL (1)	Hématologie
J. LECUIRE (1)	Neurochirurgie
H. LIARAS (1)	Clinique chirurgicale propédeutique
L. PERROT	Chimie organique et toxicologie
J.F. CIER	Physiologie A
J. PERRIN	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
P. GOINARD (1)	Clinique thérapeutique chirurgicale et chirurgie expérimentale
P. MICHAUD	Clinique de chirurgie cardiaque
M. PONT (1)	Séméiologie médicale
J. TRAEGER	Clinique de néphrologie et maladies métaboliques
J. MATHIEU	Clinique gynécologique
G. FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
A. BERTOYE	Clinique des maladies infectieuses
G. VIGNON	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
D. VINCENT	Biochimie appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie
L. COLOBERT	Chimie biologique et médicale
P. MAGNIN	Clinique obstétricale
J. THIVOLET	Hygiène et action sanitaire et sociale
M. PLAUCHU (1)	Diabète et Médecine générale
J. FRANCILLON	Clinique chirurgicale A
C. GIROD	Histologie et embryologie
R. MALLEIN (1)	Biochimie analytique
C. DESPIERRES (1)	Médecine générale
M. JOUVET	Pathologie générale et expérimentale
R. GUILLET (1)	Chirurgie générale
G. BONAMOUR	Clinique ophtalmologique
R. CREYSSEL (1)	Chimie biologique
J. SOUSTELLE (1)	Chirurgie générale
M. DUMONT	Clinique obstétricale
L. ODDOUX	Cryptogamie
M. JAUBERT de BEAUJEU (1)	Chirurgie générale
M. GIGNOUX	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie
J. FEROLDI	Anatomie pathologique
R. MORNEX (1)	Médecine générale
M. DEVIC (1)	Neuro-chirurgie
G. GUILLEMIN	Clinique chirurgicale C
R. BRETTE	Pathologie médicale

MM. G. de MOURGUES	Clinique de chirurgie orthopédique
R. HUGONNIER	Clinique ophtalmologique
J. ROBERT	Génétique médicale
X.....	Pathologie chirurgicale
X.....	Anatomie
X.....	Thérapeutique
X.....	Séméiologie chirurgicale
X.....	Clinique de chirurgie et orthopédie infantiles

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. R. MORET	Physique biologique
J.P. GARIN	Parasitologie
F. TOLOT	Médecine du travail
E. PINET	Electro-radiologie
D. COLOMB	Dermatologie
R. FRANCOIS	Pédiatrie
M. COLIN	Médecine légale
F. LARBRE	Pédiatrie
J. GRAS	Biochimie pharmaceutique
J.O. PEYRIN	Physique biologique
M. TOMASI	Anatomie pathologique
J.P. DELAHAYE	Médecine générale
G. MARET	Chirurgie générale
B. SCHOTT	Neuro-psychiatrie
A. NOTTER	Gynéco-obstétrique
M. ROLLET	Pharmacie galénique
E. LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
A. BOUCHET	Anatomie
J. VIALIER-RAYNARD	Bactériologie
A. PERRIN	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. J. GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
J. DESCOTES	Chirurgie générale
P. BUFFARD	Electro-radiologie
Fr. de MOURGUES	Stomatologie
J. REBOUILLAT	Chirurgie générale
G. ROMAGNY	Pédiatrie
R. DELEUZE	Anesthésiologie
A. MICHEL	Anesthésiologie
R. LAMBERT	Médecine générale
R. GILLY	Pédiatrie
M. BETHENOD	Pédiatrie
D. GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
J.C. KALB	Pneumo-phtisiologie
J.J. VIALA	Médecine générale
P. VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie

MM. J.A. BERTRAND	Chimie biologique
L.C. CHOLLAT	Electro-radiologie
J. FLEURETTE	Bactériologie
R. FLANDROIS	Physiologie
P. MOREL	Hématologie
H. TERMET	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
A. FREDERICH	Pharmacologie
M. DAUDET	Chirurgie infantile
J. BRUNE	Médecine générale et thérapeutique
R. LOMBARD-PLATET	Chirurgie générale
M. BOUVIER	Rhumatologie
F. FREYCON	Pédiatrie
C. LAPRAS	Neuro-chirurgie
M. PELLET	Physiologie
J. DUQUESNEL	Electro-radiologie
H. DEJOUR	Orthopédie et traumatologie
G. MOULIN	Dermato-vénérologie
M. PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-phtisiologie
P. PALIARD	Médecine générale et thérapeutique
A. MORGON	Oto-Rhino-Laryngologie
M. PAUPERT-RAVAULT	Ophtalmologie
J. MOTIN	Anesthésiologie
J. PASQUIER	Médecine générale et thérapeutique
J.L. VAUZELLE	Anatomie pathologique
J.C. CZYBA	Histologie et embryologie
M. CABANAC	Physiologie
R. TOURAINE	Pneumo-phtisiologie
A. BEL	Médecine générale et thérapeutique
F. CHARVET	Gynécologie et obstétrique
M. MAYER	Cancérologie
G. BRAILLON	Anatomie et chirurgie générale
H. VILLIERS	Chirurgie générale
P. LOUISOT	Chimie biologique et chimie des explorations fonctionnelles.
J. COURJON	Neuro-psychiatrie
J. LAIR	Stomatologie
Mme A. PINET	Electro-radiologie
J. FAVRE-GILLY	Hématologie
J. NORMAND	Médecine générale
G. BIZOLLON	Physique
P. MARION	Chirurgie générale
G. ALLEGRE	Neuro-chirurgie
B. FRANCOIS	Médecine interne
Mme M. BONNET	Ophtalmologie
G. AIMARD	Neurologie
M. AMIEL	Radiologie
J.P. ARCHIMBAUD	Urologie
M. BOCHU	Radiologie

MM. J. CIBERT	Urologie
J.J. COMTET	Orthopédie, traumatologie, chirurgie plastique et reconstructive
J. CHASSIGNOLLE	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
J. CUILLERET	Anatomie et organogénèse (option clinique)
P. DUBOIS	Histologie, embryologie, cytogénétique
D. DARGENT	Gynécologie, obstétrique
L. DURAND	Ophthalmologie
P. ESPINASSE	Biophysique
Mme E. ESTANDVE	Anesthésiologie
J. FREY	Biochimie
A. FROMENT	Cardiologie
A. GOUTELLE	Neuro-chirurgie
J.P. HAGUENAUER	Oto-Rhino-Laryngologie
M. HERMIER	Pédiatrie, Génétique médicale
Mme M. HENRY	Bactériologie, Virologie
M. JEANNEROD	Médecine et chirurgie expérimentales et comparées (option biologique)
J.R. LACOUR	Physiologie
B.E. LAHNECHE	Biophysique
R. LEVRAT	Médecine interne
Y. MINAIRE	Physiologie
P. MOLLARD	Chirurgie infantile
Mlle N. MOREAU	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
J.P. NEIDHART	Anatomie et organogénèse (option clinique)
C. NOFRE	Biochimie
M. ROCHET	Anatomie pathologique
B. SALLE	Pédiatrie, Génétique médicale
M. SEPEDTJIAN	Médecine préventive et Santé publique, Hygiène (option biologique)
J. TOURNIAIRE	Endocrinologie, Métabolisme, Nutrition
P. ZECH	Néphrologie
M. CROISILLE	Electro-radiologie, diagnostic et thérapeutique
G. NOEL	Médecine interne
G. RIFFAT	Hygiène
C. BOURRAT	Neurologie
R. TETE	Médecine interne
J.P. REVILLARD	Néphrologie
P. MEUNIER	Rhumatologie
J. VIGNAL	Chirurgie générale
P. MIKAELOFF	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
J. SITE	Mathématiques, statistiques et informatique médicale
P. REBOUD	Biochimie
R. LOIRE	Anatomie pathologique
V. BANSILLON	Anesthésiologie
J. VEDRINNE	Médecine légale et toxicologie
A. JOUVENCEAUX	Immunologie, hématologie, Maladies du sang (option biologique)

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. M. CARRAZ	Bactériologie
P. CHAMBON	Toxicologie
J.M. COTTE	Pharmacie galénique
R. MOREAU	Botanique
C. QUINCY	Chimie analytique
A. REVOL	Chimie biologique
J.J. VALLON	Chimie analytique

AGREGES EN EXERCICE

MM. R. GARMIER	Obstétrique
P. DUMAS	Stomatologie
J. SCHNEPP	Orthopédie

Examineurs de la thèse :

- Président : Monsieur le Professeur P. MOUNIER-KUHN
 - Assesseurs : MM. M. GIGNOUX
J. GAILLARD
A. MORGON
J.P. HAGUENAUER.
-

A MES PARENTS

*Je leur dédie ce travail.
Qu'ils trouvent ici le témoignage de
ma profonde reconnaissance et de mon affection.*

A MA GRAND-MERE

A MA FEMME

*Qu'elle trouve ici l'expression de toute
ma tendresse et de mon amour.*

A MES ENFANTS

A MA SOEUR

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

Qu'ils soient assurés de mon attachement.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur P. MOUNIER-KUHN,

Nous voulons lui prouver ici toute notre
gratitude pour avoir suscité en nous l'intérêt
de l'Oto-Rhino-Laryngologie
durant les mois passés dans son service en tant
qu'externe et pour avoir su les rendre si attrayants
et profitables grâce à son affabilité constante.

Nous le remercions d'avoir accepté de s'intéresser
à ce modeste travail et de présider notre jury de thèse.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Monsieur le Professeur M. GIGNOUX,

Si Nous n'avons pas eu la chance d'être dans son service, il nous a permis de consulter ses dossiers.

Nous lui témoignons toute notre reconnaissance pour avoir accepté de s'intéresser à notre travail et d'être au nombre de nos juges.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Monsieur le Professeur agrégé J. GAILLARD,

Nous avons eu le plaisir, tant de suivre son enseignement empreint d'une précision et d'une clarté incomparables, que d'admirer sa maîtrise opératoire.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer nos sentiments respectueux.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Monsieur le Professeur agrégé A. MORGON,

Dont l'érudition, la rigueur, la logique,
la sagacité et l'humour subtil nous ont
profondément marqué.

Qu'il veuille bien accepter l'expression
de notre admiration et nos plus fidèles et
respectueux sentiments.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Monsieur le Professeur agrégé J.P. HAGUENAUER,

*Il a suivi l'élaboration de ce travail
avec un soin attentif.*

*Nous sommes fiers de le compter parmi
nos juges.*

A NOS MAITRES DANS L'EXTERNAT

qui furent successivement :

MM. les Professeurs M. BERGER
A. MICHEL
P. MOUNIER-KUHN

M. le Docteur JOSSERAND

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.P. REBATTU

*Dont l'enseignement aussi passionné que sympathique
nous laisse un souvenir ineffaçable.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR F.X. MAZAURIC

*Qui a bien voulu nous faire profiter de son expérience
en nous communiquant quatre de ses observations
personnelles.*

*Nous le prions d'accepter le témoignage de notre
respectueuse reconnaissance.*

A NOS CONFERENCIERS DU DIPLOME
D'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE :

Monsieur le Professeur agrégé A. MORGON
Monsieur le Professeur agrégé J.P. HAGUENAUER
Mademoiselle le Docteur D. CHARACHON
Monsieur le Docteur P. DUMOLARD
Monsieur le Docteur B. GIGNOUX
Monsieur le Docteur R. QUINCY
Monsieur le Docteur Ph. BERNARD
Monsieur le Docteur P. GADOT

A NOS AMIS DE LA SPECIALITE D'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE.

P L A N

Introduction

Historique

Observations

I - HISTOLOGIE - HISTOCHIMIE - HISTOPHYSIOLOGIE

- 1) Répartition
- 2) Moyens d'étude
- 3) Biosynthèse de la mélanine
- 4) Histochemie
- 5) Devenir du pigment
- 6) Contrôle de la mélanogénèse

II - HISTOGENESE

- 1) Principales théories
- 2) Expérimentations
- 3) Tendance actuelle

III - ANAPATHOLOGIE

IV - ETUDE CLINIQUE

- 1) Etiologie
- 2) Revue de la littérature et étude analytique

V - TRAITEMENT ET PRONOSTIC

- 1) Méthodes
- 2) Indications thérapeutiques
- 3) Pronostic

VI - CONCLUSION

VII - BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

On entend par mélanome malin un type tumoral particulier constitué de mélanocytes pathologiques dont la principale fonction est l'élaboration d'un pigment mélanique. DUPERRAT en donne la définition suivante : "Néo-formation constituée par la lignée cellulaire enzymatique, responsable de la mélanogénèse ; ces cellules sont, par commodité, appelées -mélanoblastes de UNNA-.

Il est décrit sous de nombreux vocables : maladie noire, cancer mélané, mélano-sarcome ; mais l'appellation de naevo carcinome serait la plus exacte (BIMES).

Les mélanomes des muqueuses sont infiniment plus rares que les mélanomes cutanés. Pour admettre l'existence de mélanome muqueux, il faut admettre la présence de mélanoblastes au niveau des muqueuses. Il s'agit donc d'une tumeur hautement maligne, au pronostic redoutable, et à l'évolution imprévisible.

Malgré les progrès des différentes branches de la médecine ce type tumoral pose encore de nombreux problèmes qu'il s'agisse de l'histogénèse, du diagnostic clinique ou de la thérapeutique. Mais il semble qu'avec PACK une conception nouvelle puisse se dégager.

A propos de 14 observations, dont certaines non encore publiées, nous ferons dans ce travail, un tour d'horizon des principales localisations des mélanomes malins de siège O R L.

HISTORIQUE

La plus ancienne publication de mélanomes malins de siège muqueux est dûe à VIRCHOW en 1847 et PERLS en 1867, et en 1872 à VIENNOIS de LYON. Le premier travail véritablement scientifique est dû à JACOB (1900) "melanosarkom: der nase" et en 1902 à celui de BOURGEOIS.

A cette même époque l'école italienne s'intéressa au problème, en particulier COZZOLINO (1893), CITELLI (1906). L'école lyonnaise apporta sa contribution sous l'impulsion de BONNET "la mélanose et les tumeurs mélaniques" (1911), EMONIN (1922), PERRON (1935), MAYOUX, A. REBATTU, auxquels s'ajoutent les publications récentes de nos maîtres MOUNIER-KUHN, GIGNOUX, GAILLARD, MORGON et J.P. REBATTU. En dehors de LYON, il faut rapporter les articles de GRACE (1947), EWING (1948), SINCLAIR et STEWART (1951). Puis l'école toulousaine avec CALVET, BIMES "Histopathologie des naevo carcinomes cutanéomuqueux" (1953), et FOURNIE "Naevo- carcinomes primitifs des voies aéro-digestives supérieures" (1954). On cite également l'école Montpelliérane, en particulier la thèse d'ORIOLE et l'importante bibliographie de GUERRIER et ORIOLE (1964). Enfin les articles de HUET-LABAYLE (1958), la revue générale de SUDAKA en 1959 et les différentes publications de ANCLA, De BRUX et LEROUX-ROBERT.

O B S E R V A T I O N S

OBSERVATION I

M. J..., Célestin âgé de 84 ans se présente pour la première fois à la consultation en septembre 1965 pour obstruction nasale gauche complète. A l'examen, il s'agit d'une tumeur ferme étendue de l'orifice narinaire jusqu'à la choane. Une biopsie est faite et la réponse du Dr BARIL fut : mélanosarcome mélano génétique.

Devant l'âge avancé de ce malade et son mauvais état général une intervention palliative sous analgésie fut décidée, afin de rétablir la perméabilité nasale (intervention très hémorragique).

Il s'est agi d'interventions itératives dont la dernière en date remonte à juin 1969.

Depuis le malade a été perdu de vue.

Il faut signaler que ce mélanome malin a récidivé in situ sans jamais donner de métastase à distance.

OBSERVATION II

M. E..., (78 ans) est vu en consultation le 13 mai 1969 pour une obstruction narinaire droite depuis 6 mois.

Une biopsie a été pratiquée sur une masse polypeuse de coloration franchement mélanique. La réponse anatomo-pathologique (Dr LAFON) a été : mélanoblastome malin pigmenté.

A l'examen, la fosse nasale droite est totalement obstruée par une grosse masse noirâtre, friable, saignant facilement au contact. La V S est à 40 %, l'examen somatique est négatif. Il n'a pas été fait de recherche de pigment, ni dans le sang ni dans les urines. Le bilan radiologique (radio simple et tomographie) ne montre aucune destruction osseuse mais une opacité diffuse de la fosse nasale et des sinus à droite.

Depuis quelques semaines la tumeur dilate le vestibule narinaire droit.

Intervention (Jean GAILLARD) le 28 mai 1969 sous AG et incision para-latéro-nasale droite. Ablation au doigt et à la curette d'une masse noire polypoïde de la taille d'une mandarine obstruant toute la fosse nasale, sans atteinte osseuse ni diffusion intra sinusale. Le point de départ de la tumeur est la cloison. On met en place trois grandes aiguilles de radium dans la cloison que l'on laissera trois jours (8 MCD). Les suites sont simples. Depuis, le malade est vu régulièrement et, à la dernière consultation en septembre 1970, l'état général était parfait et ne présentait aucun signe de récurrence locale ou de métastase.

OBSERVATION III

M. C..., Joseph, plombier-zingueur de son état et âgé de 71 ans, est venu consulter son médecin dans le courant du mois de mars pour mouchage sanguinolent ; le premier épisode remontait à 6 mois.

Il est alors adressé dans le service du Pr. MOUNIER-KUHN. A l'interrogatoire on ne trouve aucun antécédent particulier. L'examen montre la narine gauche partiellement obstruée par des caillots et mucosités, la muqueuse de la cloison prenant par places un aspect grisâtre pseudo-nécrotique. Une biopsie est pratiquée qui répondra : naevo carcinome pigmenté (Dr LAFON).

Le reste de l'examen est entièrement négatif. Malheureusement ce malade ne reste dans le service que quelques jours. Il sort avec l'indication de radiothérapie. Depuis, nous l'avons perdu de vue.

OBSERVATION IV

M. M... Joseph, 62 ans, marchand de vin, sans aucun antécédent, sauf cirrhose connue et traitée, vient consulter pour la première fois en avril 1966 pour obstruction nasale droite ; celle-ci d'apparition progressive et rapide, strictement unilatérale, s'accompagne d'une rhinorrhée muqueuse plus abondante que normale et d'un mouchage sanguinolent.

A l'examen :

- rhinoscopie antérieure : il existe une grosse masse arrondie, lisse, noire par endroits, bleutée à d'autres, obstruant complètement la fosse nasale droite. L'exploration prudente au stylet rend compte de son insertion au niveau du cornet moyen.

- rhinoscopie postérieure : le cavum est libre.

Le bilan radiologique montre une image floue des sinus maxillaire et ethmoïde droits. Il n'y a pas d'altération de la trame osseuse.

Il n'existe aucun signe de dissémination. La recherche de la mélanurie est négative.

Intervention : Dr MAZAURIC, le 27 juin 1966. A.G.C.F. - Incision para-latéro-nasale droite. Résection mixte au bistouri électrique et à la gouge de la lame des cornets, de la cloison, de l'ethmoïde droit. La tumeur est donc enlevée très au large de sa zone d'implantation qui intéresse le tiers antérieur du cornet moyen. Les suites opératoires sont simples.

L'examen anatomo-pathologique (Dr DARIL) répond : naevo carcinome de l'ethmoïde. Dans les suites opératoires le malade reçoit une dose de 6 500 rT de cobalt 60. Le malade est suivi régulièrement et à la dernière consultation soit 4 ans et 9 mois après le début clinique de l'affection il n'existe aucune récurrence locale ni de métastase à distance.

OBSERVATION V

Mme D..., 61 ans, sans antécédents, est adressée par le docteur PISSAVIN au service ORL de Saint-Etienne. Le début de l'affection remonte à mai 1970, date à laquelle la malade éprouve une obstruction nasale unilatérale gauche progressive.

Elle ne s'en inquiète que début juillet 1970 devant l'apparition d'épistaxis à répétition survenant sans cause apparente. Le Dr PISSAVIN consulté, pratique une biopsie exérèse, fin juillet, d'un gros polype noir et hémorragique de cette même narine gauche. L'examen anatomo-pathologique (Dr GABRIEL) répond : naevo carcinome pigmentaire.

A son entrée dans le service, début octobre 1970, l'examen (Dr MAZURIC) met en évidence une tumeur noire endo-nasale gauche, polylobée, développée aux dépens de la tête du cornet inférieur et du plancher de la fosse nasale, très hémorragique. On note par ailleurs l'existence de tâches ardoisées de la taille d'une tête d'épingle en verre, disséminées sur la muqueuse de la cloison. Pas d'adénopathie palpable, bilan somatique négatif, pas de mélanurie ; bilan radiologique strictement normal.

Intervention le 5 octobre 1970 (Dr MAZURIC) - A.G.C.F. -

Incision para-latéro-nasale gauche. Exérèse au bistouri électrique d'une tumeur mélanique développée aux dépens de la tête du cornet inférieur, du plancher de la fosse nasale et de la base de la muqueuse de la cloison homolatérale. On enlève dans le même bloc les lésions de mélanose muqueuse. Exérèse facile et complète. Les sinus maxillaires et ethmoïdes gauches vérifiés, sont sains. Suites simples. L'examen anatomo-pathologique (Dr BARIL) répond : mélanome malin. Si l'étude des cellules mélaniques ne laisse aucun doute sur leur malignité, on peut cependant les considérer comme étant d'une malignité atténuée.

Cette malade revue 3 mois après l'intervention ne présentait aucune récurrence locale ou à distance.

OBSERVATION VI

Mme L... Marie, 66 ans retraitée, ancienne tuberculeuse pulmonaire, ayant subi une hystérectomie il y a 25 ans vient pour la première fois en août 1969 pour épistaxis nasale droite.

A l'entrée, il s'agit d'une tumeur mélanique de coloration noirâtre occupant toute la fosse nasale droite dont le siège exact est impossible à préciser. Il n'y a pas d'adénopathie, rien au niveau du cavum, bilan radiologique négatif.

Intervention le 23 septembre 1969 (Dr GIGNOUX) -

Incision para-latéro-nasale droite avec résection de l'orifice piriforme du maxillaire supérieur exposant largement la cloison nasale. Il existe, insérée sur la muqueuse de la cloison, une tumeur d'aspect noirâtre.

Après infiltration du pédicule de la tumeur à la novocaïne, on décolle la muqueuse en passant largement en tissu sain à plus d'un cm.

Exérèse de la tumeur avec son socle en totalité.

L'examen de la pièce opératoire montre qu'il s'agit d'une tumeur mélanique dont le socle a un centimètre de diamètre.

Les suites sont simples et la malade recevra cobalt et thiotépa.

En mars 1970, il n'y avait toujours pas de récurrence.

OBSERVATION VII

M. D... Louis, 55 ans, entre dans le service du Pr GIGNOUX en novembre 1968, pour une obstruction nasale gauche remontant à 3 mois.

Ce malade avait été traité pour polypose nasale récidivante.

A l'entrée, l'examen montre une obstruction nasale complète par une masse polypoïde rougeâtre dont la biopsie répond naevo-cancer (Dr VAUZELLE).

L'intervention est décidée le 28 novembre 1968 (Dr GIGNOUX) -

Incision para-latéro-nasale gauche. Il s'agit d'une masse bourgeonnante hémorragique. On pratique la résection de la branche montante du maxillaire supérieur. La tumeur s'implante à la partie postérieure du cornet inférieur. Elle est d'aspect noirâtre, du volume d'une noix. Ablation du cornet inférieur et large électro-coagulation. On fait suivre par une cobaltothérapie 7 500 rT. Dans le courant du mois de janvier 1969, un curage carotidien et sous maxillaire gauche est pratiqué ; curage complet avec résection du sterno-cleïdo mastoïdien et de la jugulaire interne. Puis téléroentgénothérapie. Le malade sort avec thiotépa.

Fin juillet le malade revient avec évolution locale et ganglionnaire. Reprise du thiotépa. Nouveau séjour en août. Soins médicaux palliatifs.

OBSERVATION VIII

Mme D... Marie-Angèle, 72 ans, aux antécédents chargés : hernie étranglée il y a 25 ans, opérée de la vessie, intervention pour cancer recto-sigmoïdien et ablation d'une tache sur le front à droite. Deux mois avant son entrée, elle a présenté une épistaxis massive gauche ayant nécessité l'ablation d'un polype très hémorragique par le Dr RAMADIER. L'examen anatomo-pathologique pratiqué, montre qu'il s'agit en réalité d'un naevo carcinome. Son médecin l'adresse au service ORL à la Croix Rousse en juillet 1969. A l'examen, la fosse nasale gauche est occupée par plusieurs masses tumorales, aile du nez, vestibule narinaire et cornet, d'aspect très angiomateux.

Le bilan somatique et radiologique est négatif.

Intervention le 22 juillet 1969 (Dr GIGNOUX) -

Incision para-latéro-nasale gauche qui donne accès à une tumeur d'aspect noirâtre insérée au niveau du vestibule narinaire, de la cloison et de la tête du cornet inférieur. Exérèse au bistouri électrique et électro-coagu-

lation aussi large que possible. Les suites sont simples. Cette malade recevra en complément la radiothérapie et du thiotépa. Depuis, elle est suivie régulièrement à la consultation et en novembre 1970 elle allait toujours bien.

OBSERVATION IX

Mme D... Joséphine, 62 ans, cultivatrice, est adressée par le Dr GONI, sans antécédent notable.

L'histoire remonte à 6 mois, par des épistaxis spontanées ou provoquées de la narine gauche, très fréquentes qu'accompagnent céphalées héli-crâniennes gauches, douleurs dentaires et gingivorrhagie.

Le Dr GONI pratique une biopsie au niveau d'un choux fleur. L'histologie répond : tumeur mélanique.

Cette malade entre dans le service en octobre 1953. Son état général est médiocre mais les épistaxis ont cessé.

A l'examen, sous les croûtes au niveau du cornet inférieur gauche et dans l'angle dièdre de la fosse nasale gauche, à la hauteur des os propres, on découvre une petite masse bourgeonnante, noirâtre, d'aspect franchement naevique. Le reste de l'examen est négatif, pas d'adénopathie en particulier.

Intervention le 19 octobre 1953 (Dr MAYOUX - J.P. REBATTU) sous anesthésie locale. Para-latéro-nasale. Découverte du flanc gauche de la pyramide nasale, résection de l'auvent ostéo-cartilagineux et de l'angle dièdre antérieur avec un fragment de cloison. Tamponnement par voie narinaire. L'examen de la pièce montre qu'il s'agit d'une petite tumeur noirâtre du volume d'une tête d'épingle en verre. L'examen histologique pratiqué par le Dr MARTIN confirme le diagnostic de mélanome malin. Les suites sont simples.

Le 6 mars 1961, soit 7 ans après, cette malade revient car depuis quelques temps, céphalées, épistaxis et obstruction nasale ont repris (3 mois).

A l'examen, la fosse nasale gauche est occupée par un choux fleur sanieux, semblant s'implanter sur le cornet moyen (pas de pigmentation noire).

Au miroir l'obstruction tumorale atteint la choane.

Le bilan radiologique pratiqué :

- radio de face : opacité de la taille d'une noix se projetant au niveau tiers supérieur tiers moyen de la fosse nasale gauche. Pas d'altération de la trame osseuse.
- Hirtz : L'opacité s'étend en arrière presque jusqu'à la choane.

Nouvelle intervention (Dr MOUNIER-KUHN) sous A.G. -

Para-latéro-nasale dans la cicatrice. La tumeur fait immédiatement hernie dès qu'on a relevé l'aile gauche du nez. On élargit la résection osseuse et l'on abaisse la tumeur qui est insérée à la partie haute de l'ethmoïde, au voisinage de la lame criblée. La tumeur a le volume d'une grosse noix verte. Le canal naso-frontal est ouvert d'où s'écoule un liquide visqueux mucocelique. Le sinus sphénoïdal est largement ouvert. L'os planum a disparu. Tamponnement antérieur. Suites simples. La réponse anatomo-pathologique est : mélanoblastome achromique.

La malade recevra du thiotépa avant de sortir.

Nouvelle hospitalisation en juin 1961, car depuis 3 semaines les épistaxis ont réapparu.

A l'examen, il s'agit d'une récurrence sous forme d'un énorme bourgeon saignant déformant la pyramide nasale. On confie la malade au radiothérapeute pour cobalt : 2 séries, l'une de 2 400 rT et l'autre de 4 500 rT.

Elle est vue régulièrement à la consultation jusqu'en mai 1962 où l'on constate une nouvelle récurrence. On s'abstient de tout acte chirurgical et la malade sort avec du thiotépa.

OBSERVATION X

M. U... Louis, 50 ans, sans antécédent est hospitalisé à la clinique ORL du Pr MOUNIER-KUHN, au début du mois de février 1964, pour tumeur de la voûte palatine rapidement accompagnée de ganglions homolatéraux ; cette découverte est concomittente d'une extraction dentaire. L'examen montre l'existence d'une néoformation molle de couleur bleutée pseudo-angiomateuse, intéressant le rebord gingival du maxillaire supérieur à droite et s'étendant en dedans à la voûte palatine, mais respectant en dehors le sillon gingivojugal. Il existe des ganglions du même côté dans la gouttière carotidienne droite et la loge sous-maxillaire, ganglions mobiles et indolores.

Intervention le 11 février 1964 (Dr J.P. HAGUENAUER) - Curage sous-maxillaire et carotidien droit avec sacrifice de la jugulaire et conservation du spinal qui permet de découvrir plusieurs ganglions charbonneux et de porter le diagnostic de mélanome (bien qu'on n'ait pas encore reçu la réponse histologique). Ce malade est revu à la consultation spécialisée du Dr GAILLARD ; il est décidé une résection de l'infrastructure du maxillaire supérieur.

La biopsie répond : "mélano-blasto-sarcome pigmenté typique" (Dr H. LAFON) et l'examen anatomo-pathologique des ganglions confirme que plusieurs d'entre eux sont métastatiques et réalisent le même aspect que la tumeur primitive.

Nouvelle intervention le 21 février 1964 (Dr GAILLARD) - Anesthésie générale avec intubation par le nez ; ouverture première du sinus qui est parfaitement sain, résection en bloc de l'infrastructure qui dépasse la tumeur en arrière jusqu'au niveau de la tubérosité du maxillaire. Le voile membraneux est accroché en arrière par deux points de suture ; la cavité réalisée est comblée par une mèche maintenue en place par un catgut en amas.

L'examen de la pièce : la tumeur a 3 centimètres dans le sens latéral et 2,5 centimètres dans le sens antéro-postérieur. Elle pénètre dans le périoste et l'os spongieux sous-jacent. Les suites sont simples. Le malade a reçu une irradiation complémentaire en télécobalthérapie de 3 600 rT sur la région carotidienne droite. Les rayons sont bien supportés et le malade rentre chez lui.

Cependant on apprend qu'en décembre 1964, soit 10 mois après la première intervention, le malade est décédé.

OBSERVATION XI

Cet homme de 38 ans a été vu la première fois à la consultation de la Croix-Rousse (Pr. GIGNOUX) au début du mois de mars 1965. Dans ses antécédents, rien de notable avant décembre 1963, date à laquelle il présenta une hypoacousie droite traitée par des injections de cortisone. A l'examen, les deux tympans sont strictement normaux. A l'acoumétrie Rinne positif à gauche et négatif à droite aux fréquences 250, indifférent pour les 500 et positif pour les 1 000 ; le weber est latéralisé à droite pour toutes les fréquences. L'audiométrie révèle l'intégrité du côté gauche alors qu'à droite la perte auditive touche toutes les fréquences, puis maximale pour les 250 et les 4 000. La trompe est perméable. Devant la possibilité d'une ankylose stupédo vestibulaire on propose à ce malade une intervention exploratrice de l'oreille droite. On perd de vue alors ce malade. Il revient dans le courant du mois de juin 1968. La surdité s'est aggravée et une masse obstruant le conduit auditif externe est apparue. En effet, l'otoscopie révèle une masse charnue fibro-granulomateuse. La biopsie peu hémorragique répond "naevo carcinome" (Dr VAUZELLE).

Le bilan radiologique entrepris décèle une opacité des cavités de l'oreille moyenne sans destruction osseuse évidente.

Intervention le 21 septembre 1968 (Dr MARTIN) sous anesthésie générale. Évidemment à la demande.

"Intervention par voie endaurale dans le but de se rendre compte de l'extension de la tumeur et de l'envahissement osseux. Décollement et résection du lambeau. Résection du mur de la logette. On aperçoit alors que la tumeur envahit la totalité de la caisse, de l'attique et de l'antre, dénudant largement les méninges et le sinus latéral".

L'examen histologique des différents fragments : peau du conduit, tumeur de la caisse, mur de la logette, confirme le premier diagnostic.

Devant l'ampleur de l'extension tumorale, la chirurgie se trouve largement dépassée. On décide de recourir à la chimiothérapie et radiothérapie.

- infusion locale par l'artère temporale superficielle de 5 F U et de thio-tépa pendant 10 jours.
- cobalt 5 000 rT.

On vérifie l'absence de localisation secondaire (cerveau - foie...)

18 mois après la première intervention le malade est revu et va bien .

OBSERVATION XII

Mme B... Marcelle, âgée de 73 ans, a déjà subi une exérèse d'un mélanome de la joue gauche il y a 10 ans.

En février 1969, apparaît une tuméfaction kystique au niveau de la joue gauche. A l'examen la peau est inflammatoire avec menace de fistule endobuccale dont l'ablation est pratiquée par le Dr GOUTORBE. Il s'agissait d'une tumeur mélanique développée dans l'épaisseur de la joue dont l'aspect kystique est d'un gris ardoisé. A son entrée dans le service ORL de la Croix Rousse, l'état général de cette malade est tel qu'on s'abstient de tout acte chirurgical.

OBSERVATION XIII

M. G... Lucien, sans antécédent est âgé de 62 ans.

Son histoire remonte à 6 mois pour une obstruction nasale droite qui amène son médecin à pratiquer l'ablation d'un polype de la fosse nasale droite. Mais devant l'aspect suspect et hémorragique du polype il l'adresse dans le service du Pr. GIGNOUX. Le malade entre dans le service dans le courant du mois de mars 1969. L'examen met en évidence une tumeur de la fosse nasale d'aspect polypoïde noirâtre obstruant en totalité la fosse nasale jusqu'aux choanes. Pas d'anesthésie du trijumeau ni du nerf nasal. Le bilan radiologique montre d'importantes lésions de l'ethmoïde droit et une opacité du sinus maxillaire droit. On note par ailleurs l'aspect bistre de la conjonctive droite qui a été montrée aux ophtalmologues : il s'agit d'une simple mélanose.

Intervention le 31 mars 1969 (Dr GIGNOUX) - Incision para-latéro-nasale droite prolongée jusqu'au sinus frontal que l'on trépanne. Ce sinus est le siège d'une réaction polypeuse banale. Ablation de la branche montante du maxillaire supérieur et de l'os propre. Ouverture de la fosse nasale correspondante qui met à jour une tumeur occupant toute la fosse nasale et l'ethmoïde. Exérèse de haut en bas de cette masse noirâtre que l'on décolle de la lame criblée ; cette tumeur s'étend en arrière jusqu'aux choanes. Ouverture du sinus maxillaire qui est rempli d'une masse polypeuse. En fin d'intervention, l'exérèse est microscopiquement satisfaisante. Mise en place de 2 mèches dans la fosse nasale. Fermeture à la soie. Devant l'extension des lésions, l'aiguillage prévu ne peut être réalisé. Les suites sont simples et le malade a reçu en complément : Cobalt 4 600 rT, Betathérapie 2 500 rads et thiotépa 10 jours. L'examen anatomo-pathologique de 2 fragments ethmoïdaux et d'un fragment du sinus maxillaire montre que le fragment intéressant l'ethmoïde et la muqueuse de la fosse nasale est envahi par un mélanome malin (Dr ROCHET).

Le malade vient régulièrement à la consultation ; l'état local reste excellent et il n'y a toujours pas d'adénopathie palpable jusqu'en juillet 1970. A cette date, apparition de nodules sous-cutanés puis en octobre 1970, métastase oculaire. Puis on perd ce malade de vue.

OBSERVATION XIV

M. F... Paul, âgé de 58 ans consulte le Pr. GIGNOUX pour une dysphagie d'apparition récente (3 mois) et des algies du côté droit, ce qui conduit à découvrir une importante tumeur de l'hémi-larynx gauche (face laryngée de l'épiglotte, pied gauche et bord droit de l'épiglotte). Intervention le 13 mai 1969 par le Dr GIGNOUX qui pratique un monobloc droit (laryngectomie totale + curage droit). A l'intervention, lésion de la corde vocale gauche et de la sous-glotté ; lésion pied-bande, face laryngée et bord droit de l'épiglotte.

Il s'agit d'une lésion ulcéreuse d'aspect noirâtre évoquant la tumeur mélanique.. L'examen histologique confirme le diagnostic de naevo carcinome. Les suites ont été simples. Le malade revient en juin 1969, pour récurrence ganglionnaire de la chaîne cervicale gauche.

Nouvelle intervention le 29 septembre 1969 (Dr BERNARD) .

On repasse par l'ancienne incision en faisant une large résection cutanée. On tombe sur des ganglions au contact même du spinal et du plexus brachial. L'examen histologique pratiqué par le Dr VAUZELLE confirme le premier diagnostic.

Le malade a reçu une irradiation complémentaire 7 600 rT.

En janvier 1970, le Dr CAUSSE de Briançon pratique une ablation au serre noeud d'une masse friable et hémorragique de la fosse nasale gauche dont

la nature mélanique est confirmée par l'examen histologique.

Le malade entre à nouveau dans le service. L'examen met en évidence une tumeur polypoïde du cornet moyen gauche du volume d'un pois.

Il s'agit donc d'une troisième localisation pour laquelle le 21 mai 1970 est pratiquée une électrocoagulation par voie naturelle.

Enfin, en juin 1970, apparaissent des nodules sous-cutanés métastatiques date à laquelle on perd de vue cette malade.

Observations	I	II	III	IV	V	VI	VII
Sexe	M	M	M	M	F	F	M
Age	84	78	71	62	61	66	55
Siège	Fosse nasale gauche	Fosse nasale droite (cloison)	Fosse nasale gauche (cloison)	Fosse nasale droite (cornet moyen)	Fosse nasale gauche (cornet inférieur plancher cloison)	Fosse nasale droite (cloison)	Fosse nasale gauche (cornet inférieur)
Antécédents	-	-	-	cirrhose	-	tuberculose pulmonaire Hystérectomie il y a 25 ans	polypose
Début des signes fonctionnels avant la première consultation	indeterminé	6 mois	6 mois	récents	3 mois	-	3 mois
Signes d'appel	Obstruction nasale gauche complète	Obstruction nasale droite	Mouchages sanguinolents	Obstruction nasale D + Rhinorrhée + mouchage sang	Obstruction nasale gauche	Epistaxis	Obstruction nasale gauche
Envahissement ganglionnaire métastases	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	+ 0
Traitement	Interventions palliatives itératives	paralatéro nasale D + Aiguillage (8 M C D)	Radiothérapie	Paralatéro nasale D + Co 6500 rT	P L N	P L N + Co + thiotepa	P L N gauche + Co 7500 rT Cu rage Têléroentgé- thérapie Thiotepa
Survie	4 ans	allait bien 1 an plus tard		allait bien 4 ans et 9 mois après l'intervention	3 mois après intervention va très bien	6 mois après tout va bien	inférieure à 1 an
Remarque	-Récidives in situ sans jamais donner de métastase -perdue de vue				-mélanose de la cloison -histologie malignité atténuée		Evolution -locale - et ganglionnaire

VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
F	F	M	M	F	M	M
72	62	50	38	73	62	58
Fosse nasale gauche (vestibule)	Fosse nasale gauche (angle dièdre antérieur)	Rebord gingival à droite	Oreille moyenne	Joue gauche	Ethmoïde et fosse nasale	Larynx
cancer recto-sigmoïde il y a 25 ans tache sur le front	-	-	Hypoacousie droite	Mélanose de la joue G il y a 10 ans	-	-
2 mois	6 mois	indeterminé	2 ans	-	6 mois	3 mois
épistaxis massive	épistaxis et céphalées	Tuméfaction	surdité puis masse dans le C.A.E.	Tuméfaction	Obstruction nasale droite + polype suspect	Dysphagie Algies droites
0 0	0 0	carotidiens sous maxillaires à droite	0 0	0 0	0 0	+
P.L.N. gauche + Co + Thiot�pa	P.L.N. gauche puis P.L.N. + Co + Thiot�pa	curage + résection infrastructurale + T�l�cobalt 3600 rT	Evidement à la demande + Infusion Cobalt 5000 rT	0	P.L.N. + Co 4600rT Betath�rapie 2500 rads Thiot�pa	Monobloc
supérieur à 1 an	près de 10 ans	10 mois	allait bien 18 mois après l'intervention	0	18 mois puis on le perd de vue	inférieure à 2 ans
	3 récidives locales sans métastases	Découverte concomitante d'une extraction dentaire	plus de 3 ans de perdu par le malade	Etat général d�plo- rable	-Dès le premier examen on note l'aspect bistre de la conjonctive -après 18 mois métastase oculaire et cutanée	Ce malade a présenté 3 localisations successives laryngée ganglionnaire fosses nasales

HISTOLOGIE - HISTOCHIMIE - HISTOPHYSIOLOGIE

On doit à MASSON l'idée de mélanocyte, cellule spécialisée et spécifique dans l'élaboration de la mélanine.

Le mélanocyte est une cellule ubiquitaire issue directement par mitose du mélanoblaste ; c'est une cellule qui sert de précurseur au mélanocyte et au mélanophore (cellule embryonnaire potentiellement capable de produire de la mélanine).

Il convient de définir certains termes que nous rencontrerons tout au long de ce travail (termes proposés par la conférence de Sofia).

Le Mélanocyte est une cellule qui synthétise un organite spécialisé contenant de la mélanine : le mélanosome. Sont incluses ici les cellules qui synthétisent comme produits terminaux des premelanosomes non ou partiellement mélanisés (Dans l'albinisme les mélanocytes contiennent des premelanosomes non mélanisés ; ce sont des albinomélanocytes).

Le Mélanophore est une variété de mélanocyte qui participe avec d'autres chromophores aux changements rapides de couleur des vertébrés à sang froid par déplacement intra cellulaire (agrégation ou dispersion) des mélanosomes.

Le Mélanophage est un simple macrophage.

Les cellules de Langerhans sont des cellules de l'épiderme des mammifères révélées par l'imprégnation à l'or et contenant des organites discoïdes particuliers. Il est actuellement établi que ces cellules sont des éléments en dégénérescence (Dopa négatif).

1 - Répartition-

Les mélanocytes sont présents dans tout l'organisme :
derme, leptoméniges, tractus uvéal épithélium pigmentaire de la rétine où il forme un tissu pur, poils, cheveux, muqueuses...
Ce sont ceux de l'épiderme qui sont les plus nombreux et les mieux étudiés, localisés dans le stratum germinativum entre les cellules basales.
Ces cellules peuvent se rassembler pour former un tissu continu et pur (type l'épithélium rétinien). Ailleurs, les cellules sont isolées et épar-
ses (comme dans le labyrinthe membraneux au niveau de la strie vasculaire et crête ampullaire). Il n'y a pas de grandes variations du nombre de mélanocytes entre un sujet de race blanche et un autre de race noire par rapport à une même surface de référence. La coloration de la peau n'est pas due à une plus ou moins forte proportion de mélanocytes mais à la quantité de mélanine produite qui est fonction des conditions d'environnement, de facteurs ethniques et génétiques.

2 - Moyens d'étude -

A) Microscopie optique :

a - Préparations histologiques banales. Après inclusion en paraffine et coloration à l'hémalum-éosine, le mélanocyte se présente sous forme d'une cellule à noyau foncé et à cytoplasme optiquement vide. (cellule claire de MASSON).

b - L'imprégnation par le nitrate d'argent ou le carbonate d'argent ammoniacal met en évidence la mélanine et les fins prolongements des mélanocytes qui s'insinuent entre les cellules voisines, verticalement ou horizontalement (cellules dendritiques ou cellules rameuses).

c - La DOPA réaction - BLOCH en 1917, LAIDLAW, BLACKBERG 1932 -

L'incubation de coupes à congélation dans une solution tamponnée de Dihydroxyphenyl alanine (DOPA) entraîne le noircissement de certaines cellules : les mélanocytes. Cette réaction ne caractérise que les cellules où s'effectue une mélanogénèse active, ce qui élimine les cellules ayant phagocyté la mélanine et les mélanocytes au repos.

Un piège doit être évité. Les polynucléaires possèdent des polyphenol-oxydase enzymes qui catalysent l'oxydation de nombreux phenols en produits colorés. Les différentes techniques histologiques et histochimiques permettent de distinguer au niveau de la membrane basale les mélanocytes. Ce sont des cellules courtes et trapues, accolées à la basale, cellules globuleuses dont le cytoplasme est moins acidophile, moins dense, rétracté ou vacuolé (lipides), plus ou moins riche en pigment ; cette pigmentation peut être très fine sous forme d'un micro-brouillard ; ailleurs le pigment s'agglomère sous forme de mottes.

Le noyau foncé est soit sphérique soit ovoïde, souvent fissuré, parfois double ou en pycnose mais jamais de mitose.

La microscopie électronique permet de mieux saisir la finesse structurale du mélanocyte.

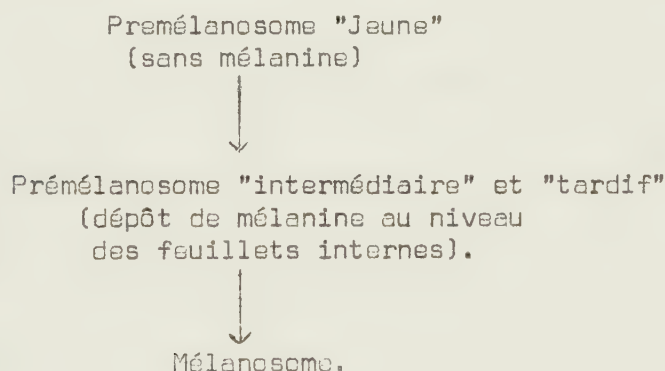
B) Microscopie électronique :

C'est une cellule de grande taille, sans desmosome, pauvre en filament intracytoplasmique. Le mélanocyte est libre de toute attache avec les cellules voisines mais insinue des fins prolongements entre ces dernières. Le noyau contient un nucléole et est constitué par une double membrane.

Le cytoplasme renferme :

- de très abondantes mitochondries ;
- un ergastoplasme et appareil de Golgi très développé (signant l'importante sécrétion protéique).
- des vésicules "intermédiaires" sphériques de 500 Å de diamètre, ayant une simple membrane et juxtant l'appareil de Golgi.
- enfin des Premélanosomes et Mélanosomes. Les Premélanosomes se présentent sous une forme ovoïde de 0,7 u X 0,3 u entourés d'une membrane simple. Leur structure interne semble faite d'un système de feuilletés concentriques.

Il y aurait une évolution à partir du Premélanosome "jeune" avec charge progressive en mélanine et disparition de toute structure.



3 - Biosynthèse de la mélanine -

A) Les Mélanines : Ce sont des pigments (hauts polymères quinoniques) physiquement et chimiquement inertes. Le monomère initial commande leur constitution. Le pigment noir est certainement une tyrosine mélanine, la phaeomélanine, jaune ou rouge est probablement une tryptophane mélanine. Il faut insister sur la pluralité des mélanines.

Les pigments mélaniques sont solubles seulement dans la potasse et les acides concentrés ; ils renferment de 8 à 13 % d'azote et des traces de fer. La teneur en soufre peut varier de 1 à 10 %.

Ce sont les mélanines qui colorent la peau des noirs, les cheveux, la choroïde. La gamme chromatique est très étendue.

B) Biosynthèse :

La molécule initiale est la tyrosine, acide aminé aromatique à une fonction phenol (phenylalaninehydroxylée en 4) dont l'origine est double :

- contingent exogène : les protéines animales sauf le collagène -
- contingent endogène par oxydation enzymatique de la phenylalanine.

Le cycle de la mélanogénèse est commandé par une enzyme spécifique : la tyrosinase (phenol oxydeux) qui fixe lentement sur la monophenol tyrosine une deuxième fonction phenol (Diphenol Dopa). Celle-ci très instable s'oxyde très vite en sa quinone (Dopa Quinone) spontanément ou sous l'action enzymatique. Puis survient cyclisation de la chaîne latérale, décarboxylation avec oxydation, polymérisation de l'indole 5-6 quinone (sans intervention enzymatique). Les mélanines se forment in situ, à partir de la tyrosinase sous l'influence d'une protyrosinase activée par de nombreux facteurs. Au niveau de la peau ce sont les U.V. qui détruisent les groupes sulfhydryles rendant ainsi actif l'enzyme (FRITZ PATRICK).

La tyrosinase est une cuproprotéine dont l'activité est liée au Cu^+
 $\text{Cu}^+ \longrightarrow \text{Cu}^{++}$; toutes conditions chimiques ou physiques ,
qui bloquent le cuivre (fonction S H) inactivent l'enzyme. (°)

(°) On a essayé en vain d'inhiber la tyrosinase en particulier par la fonction thiol des molécules donatrices de soufre et chez l'animal par une alimentation riche en molybdène ou ion sulfate. Des produits tels le B.A.L., la phenylthiourée, ou le thiouracile sont capables de diminuer la mélanogénèse.

4 - Histochimie -

La biosynthèse de la mélanine dans le mélanocyte peut se schématiser de la façon suivante :

A) Biosynthèse de la protéine enzymatique : Il y a synthèse des polypeptides par l'ergastoplasme, puis condensation au niveau de l'appareil de Golgi (à ce stade la recherche de la tyrosinase est négative ; celle-ci ne peut donc pas exercer son action catalytique). Il s'agit donc d'une protyrosinase.

B) Biosynthèse de l'organite : Chaque molécule enzymatique dans sa structure tertiaire se répartit en quanta (par l'appareil de Golgi) et s'entoure d'une membrane (vésicule intermédiaire). Les vésicules augmentent de volume et acquièrent un système de membranes internes où la protéine viendra s'ordonner (prémélanosomes jeunes).

C) Enfin, biosynthèse de la mélanine proprement dite :

L'oxydation de la tyrosine par la tyrosinase entraîne l'apparition de la mélanine sur les structures de la membrane interne de l'organite (prémélanosomes intermédiaire et tardif). La recherche de la tyrosinase est alors positive. Puis le dépôt de mélanine deviendra complet et la tyrosinase ne sera plus retrouvée.

A chacun de ces stades, interviennent des facteurs génétiques et environnants.

5 - Devenir du Pigment -

Il est éliminé soit par le rein, soit par desquamation, soit par destruction locale des mélanocytes avec passage de grains de pigment dans le sang et fixation par le S.R.E., par l'intermédiaire des macrophages (Mélanophages). A l'état normal la mélanine physiologique ne peut être dosée.

6 - Contrôle de la mélanogénèse -

A) L'excitant physiologique de la mélanogénèse est la lumière visible ou les U.V. par les photons dont l'énergie est d'autant plus grande que la longueur d'onde est plus petite. La lumière a une triple action :

- l'excitation lumineuse vient imprimer la plaque rétinienne qui déclenchera l'activité neuro-hypophysaire.
- Il y a une polymérisation en mélanines des leucodérivés prémélaniques (Ph. de MEIROVSKY).
- Enfin, il y a levée des facteurs inhibiteurs bloquant l'activité tyrosinase.

B) L'Hérédité.

Elle préside à la coloration de la peau et conditionne la synthèse des deux enzymes essentielles de la pigmentation.

- L'idiot phenylpyruvique (dépigmenté) ne possède pas de phenylalanine-hydroxylase.
- L'Albinos ne synthétise pas de tyrosinase.

C) Les facteurs nutritionnels.

- Le cuivre de la tyrosinase provient de l'alimentation et peut être bloqué par un régime riche en molybdène ou en ion sulfate.
- Cette alimentation doit fournir les acides aminés en quantité suffisante et des vitamines, en particulier axerophthal ou acide ascorbique dont l'absence entraîne une dépigmentation diffuse.

D) Les facteurs hormonaux entraînent :

1. - des modifications de la répartition du pigment préformé soit par dispersion des granulations dans le cytoplasme, ce qui entraîne un brunissement, soit par une concentration de ces mêmes granules, ce qui provoque un éclaircissement ou bien encore par variation de forme du mélanocyte; celui-ci peut soit se rétracter soit alors s'étaler amenant alors un brunissement.

2 - Une augmentation de la mélanogénèse par accroissement de l'activité tyrosinase ou par multiplication des mélanocytes.

a) Mise en évidence d'une hormone du lobe intermédiaire de l'hypophyse : les travaux d'histophysiologie comparée ont conduit à attribuer aux cellules du lobe intermédiaire l'élaboration d'une substance agissant sur la pigmentation. En particulier, les études de SMITH, ALLEN en 1916 montrent que l'hypophysectomie du têtard entraîne une décoloration progressive de la peau alors que l'implantation (SWINGLE 1926) entraîne le noircissement de la peau.

En 1956, on note l'important travail de LERMER et LEE qui mettent en exergue l'interdépendance des facteurs hormonaux dans la mélanogénèse (M.S.H. ou Mélanocyte-Stimulating-Hormone).

b) Autre origine de l'intermédiine.

Chez les primates le développement du lobe intermédiaire est extrêmement réduit et l'activité mélanophorétique siège aussi bien dans le lobe antérieur que dans les rares cellules intermédiaires. Il en est de même chez l'homme.

Depuis les travaux de JORRES et GLOGNEN en 1933, qui prétendaient que l'origine de l'intermédiine était antéhypophysaire (cellules basophiles), les publications se sont succédées pour confirmer cette hypothèse.

En particulier, STUTINSKY (1939), GIRAUD-MARTINET (1947), qui prouvent chez le boeuf et le porc la double origine de l'hormone chromatophorétique : les cellules basophiles du lobe antérieur et les cellules du lobe intermédiaire. Puis MORRIS, PURVES (1961), HERLANT en 1964 et RACADOT et Coll en 1965 qui rapportent chez deux sujets atteints de cushing, l'observation d'adénomes à cellules "M.S.H."

c) Les hormones mélanophorétiques.

On connaît depuis longtemps la mélanodermie addisonienne. Par ailleurs, depuis LERNER et LEE il faut admettre que le lobe antérieur sécrète deux hormones qui s'accumulent dans le lobe intermédiaire et stimulent le mélanocyte. Ce sont les M.S.H.

En effet, il existe deux hormones distinctes, l' α M.S.H. qui est d'action rapide agissant sur la répartition des grains mélaniques et la β M.S.H. dont l'action est beaucoup plus retardée.

L'ACTH et les deux MSH ont une même activité sur la mélanine parce qu'elles possèdent en commun la même suite séquentielle d'A.A.

Mais dans l'ACTH, la sérine terminale libre, inhibe l'activité mélanophorique alors que l'acétylation dans l' α MSH lève cette inhibition.

L'épiphyse secrète une hormone chimiquement dérivée de la sérotonine : la mélatonine (LERNER). Il s'agit d'une hormone "d'éclaircissement" (°)

d) Contrôle de la fonction mélanophorétique.

Cette influence aurait été observée in vitro par KASTIN (1965) : des extraits d'hypothalamus de rats auraient une influence inhibitrice sur la libération de MSH par des cultures d'hypophyses de rats ; ce serait le M.I.F. (MSH - inhibiting factor) dernier né des facteurs hormonaux de contrôle hypothalamique.

(°) Chez le rat, elle aurait une action inhibitrice sur les gonades et le cycle oestral, ce qui permet de comprendre la liaison qui existe entre la pigmentation des récepteurs génitaux et les endocrinies sexuelles.

H I S T O G E N E S E

Le problème de l'origine des mélanocytes fut longtemps controversé. Ceci est dû avant tout à l'extrême polymorphisme cellulaire des infiltrats naeviques. En effet, ceux-ci sont formés de cellules cuboïdes d'allure épithéliale (théorie épithéliale), ailleurs de cellules fusiformes d'allure mésenchymateuse (théorie mésenchymateuse), enfin de cellules d'aspect syncithial (théorie neuro-ectodermique par analogie avec les cellules de SCHWANN).

1 - Les principales théories -

A) théorie épithéliale qui explique avant tout la genèse du mélanocyte épidermique. Idée de UNNA reprise par DARIER et acceptée par ALLEN (1963). Il en résulterait que les cellules naeviques proviendraient d'une métaplasie des cellules épidermiques et leur présence dans le derme s'expliquerait par leur migration par égouttement à partir de l'épiderme.

ALLEN aurait observé la transformation directe de kératocyte en naevocyte et une sécrétion mélanique par ces mêmes kératocytes.

B) théorie mésenchymateuse. - Les mélanocytes, cellules mobiles, libres de toute attache, proviendraient d'éléments mésenchymateux émigrés. Cette théorie se base sur l'analogie structurale qu'il peut exister entre les sarcomes et certains mélanomes malins, sur l'existence de formations naeviques dans le derme, qu'elles soient physiologiques comme les taches mongoliques ou pathologiques comme le naevus bleu, le naevus de Ota.

C) La théorie neuro-ectodermique de P. MASSON (1926)

Il existe une certaine analogie structurale entre le mélanocyte et les cellules tactiles ; il se pourrait donc que l'origine de ces deux formations soit la même. La crête neurale donnerait naissance à une cellule

unique qui très tôt se différencierait pour s'adapter à deux fonctions différentes : le tact et la pigmentation. De plus, l'aspect même que prendrait la tumeur mélanique soit sarcomateux, soit épithéliomateux prouverait l'origine neuro-ectodermique de leurs composants.

2 - Expérimentations -

Avec les travaux de BORCEA (1909), MARRISSON (1910), il faut admettre que les cellules pigmentées proviennent de la crête neurale. Etude faite chez l'amphibien.

DU SHANE en 1935 constata que :

- l'ablation du repli nerveux au stade de neurula a entraîné une absence totale de pigment dans la région opérée.
- la culture de cette zone permet d'obtenir des cellules pigmentaires en grand nombre.
- la transplantation d'une crête neurale en formation à un embryon ; celui-ci présentera la pigmentation du donneur.

RAWLES (1948) après DORRIS, a démontré que chez la souris, la crête neurale est à l'origine des mélanoblastes et qu'après la naissance ces cellules conservent leur pouvoir migrateur.

Si on greffe à un poussin "coloré" de la peau de poussin "non coloré", ce fragment aura le type génétique coloré ; ceci ne se produit pas si la peau greffée contient déjà un contingent normal de mélanocytes.

WESTON (1963) démontre par marquage du donneur à la thymidine tritiée de plaque neurale, que la migration ne se fait pas au hasard ; il y a deux flux :

- une vague en direction ventrale dans le mésenchyme, entre le tube neural et le myotome et qui donnera naissance au ganglion spinal, au système sympathique et à la médullosurrénale.

- une vague en direction dorso-latérale (Promélanoblastes) qui envahit l'épiderme sans s'arrêter dans le derme. Ce sont bien les futurs mélanocytes puisque la greffe de peau qui les contient à un hôte non pigmenté donnera une greffe colorée.

Par la suite, RAWLES confirme ces notions, par ses expériences sur les mammifères et chez la souris. Enfin REAMS montre que les mélanoblastes ne colonisent pas seulement la peau mais que, de là, un certain nombre envahit d'autres tissus.

Chez l'homme, il semble que certaines observations (ZIMMERMAN-BECKER, puis BREATHNACH) plaident en faveur d'une migration des mélanocytes à partir des crêtes neurales.

Actuellement, on admet donc que l'origine des mélanocytes épidermiques est la crête neurale. Cependant la constatation de tumeurs bénignes naeviques au niveau des muqueuses, notamment la muqueuse buccale, n'est pas rare, et nombreux sont les auteurs qui ont constaté le développement de mélanome malin après dégénérescence des naevi.

La dégénérescence serait le fait des seuls naevi de jonction (TAUB, ALLEN, BIMES) - celle-ci est exceptionnelle avant la puberté. En effet, SPITZ démontre que la plupart des naevi avant la puberté sont intra-épidermiques ou composés ; si ces derniers sont susceptibles de se maligniser, cela se fait toujours au niveau des thèques mélanoblastiques.

3 - Tendance actuelle -

Les travaux d'embryologie expérimentale et notamment ceux de WILLIER et RAWLES, d'anatomie comparée de STOWENS, permettraient de penser que le neuro-ectoderme serait capable de déterminer l'apparition d'une structure anatomique qui pourrait donner naissance à une tumeur (ANCLA, De BRUX, LEROUX ROBERT).

Bien d'autres arguments plaident en faveur de l'origine neuro-ectodermique du mélanocyte, en particulier avec DUBREUIL, BAUDRIMON et JAMES : les fosses nasales sont le siège préférentiel des mélanomes malins et l'épithélium olfactif (contenant du pigment) est de nature placodique neuro-ectodermique.

ANCLA, LEROUX ROBERT, DE BRUX à propos d'une observation : ils mirent en évidence la présence de mélanine dans les couches basales d'une muqueuse laryngée devenue hyperplasique au contact d'un carcinome épidermoïde sous-jacent. Donc une pigmentation peut se développer dans des régions non prédisposées.

Seuls quelques arguments histologiques paraissent réfuter une telle conception. Ce sont :

- d'une part, l'apparition d'une Dopa réaction positive dans les cellules basales lorsque la mélanogénèse est spécialement active (MONTGOMERY)
- d'autre part, le fait qu'après exposition au thorium X, 40 % des cellules de l'assise basale sont des cellules dendritiques (PACK).

Cependant on peut objecter que l'apparition d'une oxydase dans les cellules basales n'est pas un critère suffisant pour affirmer que les cellules dendritiques en dérivent.

On est donc amené à admettre :

- a) théorie épidermique . Le naevo-carcinome naît toujours à partir de cellules naeviques épidermiques.
- b) surtout la théorie neuro-ectodermique. Le mélanoblaste est une cellule nerveuse que BIMES assimile à une cellule sympathique terminale et le naevo-cancer naîtrait de mélanoblastes situés dans les parties superficielles des naevi.

A N A T O M O - P A T H O L O G I E

Il s'agit de tumeurs malignes d'une espèce cellulaire particulière dont la fonction la mieux connue est l'élaboration de la mélanine. Dans ce chapitre, nous nous bornerons à l'étude des tumeurs développées à partir de mélanoblastes qui existent normalement au niveau du revêtement malpighien des muqueuses dermo-papillaires de la sphère ORL. A cette étude, il faut rattacher les noms de DAWSON, ALLEN, SPITZ et surtout MASSON et BIMES.

Le développement des mélanomes malins au niveau des muqueuses dermo-papillaires n'est pas aussi rare qu'on a bien voulu le croire. D'après BIMES sur 160 mélanomes, on note 21 mélanomes muqueux dont 7 de siège ORL , soit 4 %.

1 - SIEGE -

A) Fosses nasales et sinus - Il s'agit de la localisation la plus fréquente. GUERRIER - ORIOL , sur 600 cas trouvés dans la littérature, dénombrent 270 de siège fosses nasales et sinus. Les zones d'insertion varient peu selon les auteurs et l'on peut les classer par ordre décroissant :

- cloison
- ethmoïde et méat moyen
- cornet inférieur
- région vestibulaire.

Mais nombreux sont les cas où devant l'extension de la lésion, un diagnostic topographique précis reste impossible.

FABRE - MAISONOBE, sur 66 cas signalent :

- cloison	27
- cornet inférieur	18
- cornet moyen et inférieur	1
- paroi latérale	4
- plancher des fosses nasales	1
- siège indéterminé	17

HUET et STEFANI, sur 218 cas tirés de la littérature isolent :

- cloison	54
- ethmoïde et méat moyen	38
- cornet inférieur	26
- vestibule	17
- cornet moyen	9
- plancher des fosses nasales	6
- sinus maxillaire	7
- divers	61.

Enfin LEROUX ROBERT à propos de 17 mélanomes, constate :

- cloison	2
- cloison ethmoïde	5
- ethmoïde	4
- cornet inférieur et plancher	4
- sinus maxillaire	1
- sinus frontal	1.

Dans les observations que nous rapportons, nous constatons :

- cloison	3
- cornet inférieur	1
- cornet inférieur } plancher cloison }	1
- cornet moyen	1
- vestibule	1
- ethmoïde	1
- indéterminé	2

Les tumeurs mélaniques des fosses nasales et sinus sont sessiles ou polypoïdes. Le plus souvent, il s'agit de tumeurs bosselées, exubérantes, couvertes d'une muqueuse amincie, lisse, non ulcérée, à un stade de début. Puis très rapidement elles augmentent de volume, envahissant toute la fosse nasale et refoulant les tissus environnants.

B) Larynx -

Il s'agit d'une localisation tout à fait exceptionnelle puisque dans la littérature nous n'en avons retrouvé que 16 dont 3 étaient manifestement métastatiques.

Les différents points de départ sont :

- épiglotte	2
- arythénoïde	3
- cordes vocales	3
- ventricules	1
- bande	3
- héli-larynx	2
- indéterminé	2.

C) Cavité buccale -

Sur 20 cas dénombrés par ALLEN et SPITZ en 1953, on trouve :

- palais	8
- lèvres	5
- rebord alvéolaire	4
- muqueuse buccale	1
- base de langue	1
- amygdales	1

Sur 105 cas tirés de la littérature, CHAUDHRY, HAMPEL et GORLIN trouvent la répartition suivante :

- 80 % siègent sur la mâchoire supérieure
- 51 % sur le palais dur
- 26 % sur le rebord alvéolaire
- 8 % sur le voile
- 15 % présentent plusieurs localisations
- 20 % comprennent rebord alvéolaire inférieur, joue, langue ou plancher buccal.

Ces tumeurs peuvent se présenter sous différents aspects :

- masse végétante, pigmentée qui peut atteindre un volume considérable ;
- ulcération pigmentée ;
- parfois zone végétante ou ulcérée non pigmentée.

D) Oesophage -

Dans une statistique de 29 cas rapportés par GRANIER, le siège de la tumeur est réparti de la façon suivante :

- 1/3 supérieur	3
- 1/3 moyen	4
- union 1/3 moyen et inférieur	7
- 1/3 inférieur	15.

Le mélanome malin se présente le plus souvent comme une tumeur pédiculée, polypoïde et mobile. Le pédicule est le plus souvent court et mesure en moyenne un centimètre de diamètre. Parfois l'implantation est circulaire et sténosante.

La surface tumorale est irrégulière et lobulée souvent ulcérée parfois hémorragique, rarement nécrosée.

La coloration est variable d'une tumeur à l'autre et d'un point à l'autre d'une même tumeur.

L'infiltration de la paroi oesophagienne est rarement constatée.

E) Oraille moyenne -

Il s'agit le plus souvent d'une découverte d'intervention.

Le mélanome se présente sous la forme d'une petite tumeur charnue à surface lisse ou au contraire bourgeonnante et plus ou moins régulière.

Parfois il s'agit de granulation polypoïde du fond de caisse.

2 - HISTOLOGIE -

Ce qui frappe avant tout c'est l'extrême polymorphisme de ces tumeurs, ce qui explique que le diagnostic histologique est parfois extrêmement difficile. Polymorphisme d'une tumeur à l'autre mais aussi entre deux zones d'une même tumeur.

On peut ainsi observer dans une même tumeur des aspects de lobules compacts simulant un épithélioma alvéolaire, fascicules de cellules fusiformes et cellules indépendantes simulant un sarcome à cellules rondes.

Une telle architecture est évidemment un obstacle pour essayer d'envisager une classification. Mais parfois ce polymorphisme structural peut aider au diagnostic. La pigmentation elle aussi est sujette à de grandes variations ; le pigment mélanique peut dans certaines tumeurs faire totalement

défaut. Il s'agit de formes achromiques. Ailleurs ce pigment est en quantité minime et réclame alors toute l'attention de l'opérateur ; l'examen sans coloration de la coupe paraffinée devient insuffisant et la coloration de Masson indispensable. Il faut rechercher cette formation mélanique à la périphérie de la tumeur là où la prolifération néoplasique est à un stade précoce ; il y a bien souvent perte de la fonction mélanogénique au cours de la migration en profondeur.

A) l'architecture cellulaire -

Bien que très polymorphe, on peut décrire trois types d'aspect tumoral :

1 - épithéliomateux . On a l'impression de cordons ou d'alvéoles compactes à contours nets, formés de cellules polyédriques à cytoplasme abondant ressemblant à s'y méprendre à un tissu d'aspect épithéliomateux. Les lobules tumoraux peuvent être le siège d'une nécrose centrale simulant l'épithélioma alvéolaire.

Associée à l'infiltration oedémateuse, la nécrose peut donner des figures pseudo-papillaires.

MAYOUX et PERRON ont noté avec une certaine fréquence l'aspect épithélial que peut prendre le mélanome malin du nez.

Il s'agit de travées épithéliomateuses très riches en monstruosité cellulaires et réalisant des images en bulbe d'oignon sans pour autant évoluer vers la formation de globe corné.

Les mélanomes de siège œsophagien auraient tendance à présenter l'aspect d'épithélioma pavimenteux baso-cellulaires.

Enfin l'agencement cellulaire en grêles trabécules ou en groupements insulaires noyés dans un stroma richement vascularisé réalise une architecture endocrine.

2 - sarcomateux . Les éléments cellulaires prennent un aspect fusiforme ; ils sont groupés en d'épais fascicules enchevêtrés, évoquant le sarcome fibroblastique d'autant plus que le pigment mélanique peut manquer. Il arrive qu'une importante réaction du tissu collagène isole les cellules les unes des autres par ailleurs. Cette fasciculation du parenchyme tumoral s'accompagne d'images pathognomoniques des tumeurs du système nerveux périphérique, ce sont : les aspects palissadiques des noyaux, la dispersion des cellules dans une substance fondamentale myxoïde et enfin les rosettes, groupements cellulaires que l'on rencontre dans les tumeurs sympathiques.

3 - formes atypiques - Le champ du microscope est découpé par de fines cloisons fibro-vasculaires délimitant d'importantes alvéoles, occupées par des cellules rondes plus ou moins indépendantes et au cytoplasme abondant, basophile, évoquant le sarcome à cellules rondes ou le myélome plasmocytaire. En fait cette indépendance cellulaire n'est que toute relative. On peut voir entre les cellules quelques grêles anastomoses protoplasmiques réalisant l'aspect réticulaire d'un syncytium en imposant pour un réticulosarcome.

B) Cytologie -

Le polymorphisme structural s'accompagne de grandes variations de forme et de taille de la cellule.

- La taille : en dehors des plages cellulaires n'évoquant pas la tumeur maligne, c'est surtout l'anisocytose qui reste l'élément dominant du diagnostic de malignité.
- Le noyau : dans l'intercinèse le noyau est sphérique, ovoïde et généralement clair, circonscrit par une membrane nette avec pratiquement toujours un nucléole central volumineux et unique. La chromatine se dispose en petites mottes autour du nucléole donnant un aspect radié à l'ensemble.

Cette image est commune aux formes épithéliales et sarcomateuses et pour MASSON, elle doit être recherchée systématiquement.

- Les mitoses : le nombre des cellules en mitose est important avec des atypies nucléaires défiant toute description, allant de l'hypertrophie et de la vacuolisation du nucléole jusqu'au gigantisme cellulaire avec noyau monstrueux et bourgeonnant.
- Le pigment mélanique se présente très finement pulvérisé dans le cytoplasme alors qu'il est sous forme de grosses mottes dans les chromatophores du stroma.
- Enfin les cellules tumorales renferment du glycogène (lorsqu'il y a mélanogénèse) et des lipides. Le glycogène se présente sous forme de très fines gouttelettes de taille uniforme détectées par la gomme iodée, le carmin de BEST ou la méthode de HOTCHKISS - MAC MANUS (Le glycogène jouerait le rôle de donneur d'énergie dans les phénomènes d'oxydation).

C) Le Stroma -

Le stroma des naevo carcinomes est peu abondant ; ceci tient au caractère infiltrant de ces tumeurs. Il renferme des chromatophores plus ou moins riches en pigment mélanique et surtout des capillaires sanguins et lymphatiques. Ces vaisseaux à paroi propre sont le siège d'une importante vaso-dilatation, véritables lacs sanguins ouverts sur la circulation générale à l'intérieur desquels on retrouve avec une certaine fréquence des micro-embols de cellules néoplasiques. Les suffusions hémorragiques sont très fréquentes et peuvent colorer ces tumeurs en noir en l'absence de toute mélanine.

La charpente fibrillaire des mélanomes malins paraît être constituée uniquement par de la réticuline dans les stades précoces. Au cours du développement de la tumeur, cette charpente se trouve refoulée à la périphérie

soulignant les contours de la tumeur, lorsqu'on pratique l'imprégnation argentique. Dans les formes avec ulcérations, ces tumeurs sont le siège d'une importante infiltration leucocytaire.

Enfin, BERKHEISSER et RAPPOPORT ont montré que dans la partie profonde des mélanomes il y avait des fibres myéliniques et une disposition péri-neurale des cellules néoplasiques.

D) Evolution -

La généralisation de ce type tumoral reste la règle. Cependant cette évolution est capricieuse et rien à l'heure actuelle ne nous permet de préjuger quel sera le devenir d'une telle tumeur. On a vu de volumineuses tumeurs guérir par simple exérèse. A l'inverse, de minimes mélanomes peuvent donner précocement de multiples métastases.

1- localement : l'étude des mélanomes des fosses nasales nous permet de suivre les différents degrés d'extension de la tumeur. Il y a tout d'abord une extension muqueuse avec ulcération ; puis le processus gagne en profondeur les tissus sous-muqueux. Pendant un certain temps l'extension se trouve bloquée par le plan ostéo-cartilagineux qu'elle finira par envahir tandis que les métastases apparaîtront.

Après exérèse, la récurrence locale est le fait d'une ablation incomplète. En effet, en bordure de la tumeur il existe de nombreuses thèques mélanoblastiques qui correspondent à un stade pré-invasif du cancer. Cette exérèse devra donc comporter une incision à au moins un centimètre de la tumeur en tissu sain ce qui n'est pas sans poser de gros problèmes en profondeur, là même où l'infiltration est maximale.

2- atteinte ganglionnaire : Pour PACK, LIVINGSTON, WEBSTER, l'envahissement du ganglion est trouvé histologiquement dans près de 50 % des cas, ce qui justifierait pour ces auteurs la lymphadenectomie de principe.

A l'examen, le tissu ganglionnaire est réduit à sa plus stricte expression, une simple lamelle capsulaire ; le reste du ganglion est envahi par la métastase. Les caractères histologiques de l'adénopathie peuvent être ceux de la tumeur primitive ; parfois cependant elle peut présenter un aspect atypique. Il en est de même pour le pigment.

En fait, il faut distinguer trois types d'adénopathies :

- adénopathie métastatique vraie pigmentée ou pas.
- adénopathie de type inflammatoire. Les cancers de la sphère ORL sont souvent des cancers infectés ; infection qui est favorisée par l'importante vaso-dilatation des tumeurs mélaniques.
- adénopathies dites "cimetières" (HUET). Le pigment libéré par les cellules tumorales est repris par les mélanophages qui suivent les voies lymphatiques.

3- La généralisation par voie sanguine - est fréquente et anarchique.

Aucun organe n'est épargné sauf peut-être le foie (WILLIS) opinion que ne partagent pas BONNET, EMONIN, PERRON. On a même observé des métastases transplacentaires de tumeurs ayant évolué durant la grossesse (HOLLAND).

3 - DIAGNOSTIC -

Les mélanomes malins posent de nombreux problèmes en particulier celui de la biopsie. La biopsie partielle est formellement proscrite ; on aura recours à :

- la biopsie exérèse qui doit être large et pratiquée au bistouri électrique.
- l'examen extemporané est une technique utile mais HUGUENIN rappelle les difficultés d'interprétation.
- au cyto-diagnostic dans quelques cas.

A - Diagnostic positif - Le diagnostic de mélanome malin primitif s'appuie sur trois critères histologiques fondamentaux :

- aspect cytologique et structural de la prolifération
- pigmentation
- activité de jonction : celle-ci est pathognomonique pour ALLEN.

C'est la transformation néoplasique propre du revêtement muqueux ou épidermique qui surmonte la prolifération mélanique. Cette activité de jonction est donc fondamentalement différente de l'envahissement passif du revêtement par une tumeur en voie d'ulcération. Cette activité de jonction peut par ailleurs se développer :

- . soit sur un épithélium métaplasique de type malpighien,
- . soit sur une muqueuse cylindrique ciliée de type respiratoire (cette transformation est contestée par ALLEN).

Certains aspects histologiques secondaires peuvent orienter le diagnostic. Ce sont :

- la mélanose extratumorale,
- l'aspect vacuolaire des noyaux,
- la présence de cellules géantes (ALLEN).

Du point de vue histologique, l'image varie selon que la tumeur provient d'un naevus préexistant ou d'un tissu antérieurement normal. Cependant, pour DUPERRAT, les mélanocytes ne donnent jamais de tumeurs (les individus de race noire dont l'épiderme est très riche en mélanocytes ne présentent pratiquement jamais de mélanome malin, alors que ceux-ci sont très fréquents dans certaines races à cheveux blonds dont l'épiderme par ailleurs ne contient pas de mélanocytes).

La transformation maligne d'un naevus consiste en une désintégration de la disposition architecturale des nids cellulaires avec augmentation de la pigmentation surtout nette à la périphérie, abondante

réaction inflammatoire de la trame tissulaire. Il s'agit d'une inflammation diffuse à cellules rondes, lymphocytaires, plasmocytaires et histiocytaires, accompagnée par une multiplication des capillaires locaux qui dépassent la zone d'invasion.

Dans les tissus antérieurement sains (°) il y a apperition au niveau des mélanoblastes , de mitoses. Ces mélanoblastes néoplasiques très rapidement s'entassent les uns contre les autres.

(°) Pour BIMES, les mélanoblastes existent en petit nombre au niveau du revêtement malpighien des muqueuses dermo-papillaires.

B - Diagnostic différentiel -

La difficulté du diagnostic histologique est admise par tous ; il soulève le problème :

1) des tumeurs épithéliales renfermant de la mélanine.

a - papillome pigmenté : tumeur bénigne qui, en général, est sessile.

Il y a une prolifération des cellules de l'assise basale et des cellules indifférenciées des couches profondes. Dans le champ du microscope, on rencontre des zones parenchymateuses compactes creusées de nids ou de lamelles cornées en strates concentriques. La coloration argentique met en évidence le pigment mélanique des cellules bordant l'axe conjonctivo-vasculaire ; il s'agit de mélanoblastes inclus dans l'assise basale.

b - Epithélioma baso-cellulaire pigmenté : tumeur constituée de petites cellules uniformes qui sont disposées en palissade en bordure d'un stroma très dense. Les mélanoblastes issus de l'assise basale insinuent leurs prolongements dans l'interstice des cellules néoplasiques qu'ils pigmentent.

c - Epithélioma spino-cellulaire ou atypique dont l'existence au niveau des muqueuses ORL est controversée. Il s'agit d'une hyperplasie épidermique émettant de longues crêtes qui s'intriquent avec les amas mélanoblastiques pigmentés ou achromiques. Dans l'axe de ces crêtes, s'individualisent de petits globes épidermiques se dissociant de la zone marginale. La coloration au trichrome de MASSON permet le diagnostic ; les mélanoblastes retiennent plus faiblement le fushine que les éléments épidermiques.

2) des tumeurs conjonctives.

a.- certaines angiomes peuvent en imposer pour un mélanome mais la lecture de la coupe histologique permet de redresser le diagnostic.

b - surtout l'histocytome (EWING, POWEL). Il y a une certaine identité clinique et macroscopique entre le naevo carcinome et l'histocytome.

Au microscope, l'histocytome se présente comme une tumeur extrêmement celluleuse, richement vascularisée et certains la classent même parmi les angiomes. Il existe un réseau capillaire angiomateux à mailles très serrées se distribuant largement à un parenchyme fait de cellules fusiformes ; parfois cet agencement cellulaire présente des images de tourbillons péri-vasculaires. Ces cellules peuvent prendre aussi une forme polyédrique au cytoplasme clair chargé de lipides et de pigment brunâtre grumeleux. Il s'agit d'une tumeur bénigne assez rare parmi les tumeurs pigmentées, un peu plus de 7 %.

c - Sarcome fibroblastique . Le diagnostic se fait sur l'examen de la morphologie des noyaux.

3) des tumeurs schwanniennes.

Leur siège, leurs caractéristiques cliniques et la structure de la tumeur avec ses nodules à cellules palissadiques permettent de corriger le diagnostic. Cependant certaines tumeurs du système nerveux périphérique (Schwannome ou Sympathome) peuvent présenter la même architecture, la même cytologie et le même polymorphisme et, en l'absence de renseignement clinique (lieu de prélèvement, évolution) l'histologiste ne peut différencier le schwannome d'un mélanome malin.

4 - PRONOSTIC HISTOLOGIQUE -

Les histologistes ont essayé de dégager certains éléments pronostics. Si l'apparition d'une ulcération a un pronostic hautement péjoratif pour les mélanomes cutanés, l'ulcération du revêtement des naevo carcinomes muqueux n'est pas forcément péjorative.

La pigmentation et l'inflammation n'influencent pas l'évolution, contrairement à ce qu'en pensent certains.

Les anomalies cellulaires, noyaux boursoufflés ou multiples, mitoses monstrueuses, seraient paradoxalement de meilleur pronostic.

Les aspects fusiformes présenteraient les plus longues survies.

Mais surtout, ce qu'il faut retenir, c'est l'index mitotique (ANCLA, DE BRUX, LEROUX ROBERT). On dénombre le nombre de mitoses par champ microscopique.

- La survie est inférieure à 2 ans lorsque le nombre de mitose est égal ou supérieur à une mitose par champ.

- La survie est supérieure à 2 ans lorsque le nombre de mitose est inférieur à une mitose par champ.

ETUDE CLINIQUE

A - ETIOLOGIE -

1) Fréquence :

Dans une revue de 22 000 autopsies du Johns Hopkins Hospital de Baltimore, BURNETT et ST JOHN (1951) ont trouvé 25 cas de mélanomes malins.

Les Mélanomes malins ne représentent que 1 à 2 % des tumeurs malignes et 4 % des cancers de la peau (PELLEN).

Les mélanomes malins de siège ORL sont considérés par tous comme extrêmement rares. En 20 ans, MOORE et HAYES MARTIN n'ont constaté que 26 mélanomes muqueux des voies aéro-digestives supérieures et LEROUX ROBERT n'en a traité que 20. La fréquence des mélanomes ORL par rapport à l'ensemble des mélanomes varie entre 1,5 % et 3 % (PACK en 1951 relève 21 mélanomes muqueux sur 1 190 naevo-cancers de siège divers).

A propos de 600 cas publiés par GUERRIER et ORIOL, on note les sièges suivants :

- fosses nasales-sinus	272
- oreille	148
- cavité buccale	105
- oesophage	25
- amygdales	12
- rhinopharynx	10
- parotide	7
- bronche	2
- mélanome de l'enfant	9
- larynx	10.

Pour LEROUX ROBERT, la différence est plus grande pour les fosses nasales et sinus :

- fosses nasales - sinus	17
- cavité buccale	1
- rhinopharynx	1
- amygdales	1.

Ceci n'est pas aussi significatif dans les statistiques de SCHILLER qui trouve une nette prédominance pour la cavité buccale :

- nez-sinus	42,7 %
- cavité buccale	47,1 %
- amygdale	2,2 %
- pharynx	3,3 %
- oesophage	4,4 %.

2) Sexe :

Il ne semble pas qu'il existe une prédominance nette pour tel ou tel sexe. Sur 173 observations, HUET-STEFANI compte :

83 hommes contre 90 femmes ;

et LEROUX ROBERT :

11 hommes contre 9 femmes.

3) Age :

Toutes les statistiques s'accordent à reconnaître que le mélanome est un cancer de l'adulte ; l'âge variant de 40 à 70 ans.

Les formes buccales (rebord alvéolaire) seraient l'apanage des sujets plus jeunes.

La moyenne d'âge est de 50,5 ans pour MOORE - MARTIN et 59 ans pour CHAUDHRY.

4) Race :

Il y a une très nette prédominance pour la race blanche mais les noirs ne sont pas indemnes (CHAUDHRY retrouve 9 mélanomes chez des noirs sur un total de 105 cas) ; et PACK constate que chez le noir le siège d'élection est la cavité buccale.

5) Facteurs prédisposants :

Si la dégénérescence d'un naevus cutané peut conduire à un mélanome, on n'a jamais constaté la présence de naevus dans les fosses nasales, non plus qu'au niveau du larynx et de la trachée. Au niveau de la bouche, le problème est tout autre. Les taches pigmentaires bénignes sont rencontrées avec une certaine fréquence et nombreux sont les cas de naevo-carcinomes buccaux développés sur une muqueuse antérieurement pigmentée.

6) Conditions favorisantes :

On a voulu faire jouer un rôle aux irritations locales qu'elles soient infectieuses, traumatiques ou même toxiques. Mais ce ne sont là que banalités et seul le cas rapporté par BILANCIONI pose le problème des causes déclenchantes : survenue de la tumeur cinq mois après un traumatisme.

B - REVUE DE LA LITTÉRATURE ET ETUDE ANALYTIQUE -

I - FOSSES NASALES - SINUS -

Les mélanomes des fosses nasales et des cavités annexes occupent la première place des mélanomes muqueux ORL. Dans une statistique récente, PONCET en retrouve près de 300 auxquels il faut ajouter nos 5 cas non publiés. Cette forme tumorale touche l'homme ayant atteint la quarantaine sans distinction de sexe.

Le point de départ se fait le plus souvent à partir de la cloison cartilagineuse ou du cornet inférieur.

Symptomatologie :

La symptomatologie des tumeurs mélaniques ne diffère guère de celle des autres tumeurs malignes du nez. Cependant l'envahissement ganglionnaire est précoce et les métastases viscérales fréquentes. D'où la nécessité absolue de diagnostiquer la tumeur à un stade précoce de début qui est l'instant propice à l'intervention.

1) Période de début :

Les signes fonctionnels sont peu caractéristiques. Il s'agit d'une sensation d'obstruction nasale, de petits écoulements muco-purulents, d'épistaxis et de céphalées qui évoquent plus un rhume, un coryza qu'un mélanome ; signes peu inquiétants et qui font que ces malades échappent à l'examen-claf, la rhinoscopie.

- obstruction nasale : celle-ci est le plus souvent progressive. PERRON note 27 fois ce trouble de la perméabilité sur 38 malades. Nous-même, nous avons trouvé 6 fois ce symptôme dans les 9 observations que nous rapportons.

- épistaxis : elles sont soit spontanées après un effort de mouchage, soit provoquées par l'examen du médecin. Ailleurs il peut s'agir de simples sécrétions sanguinolentes. C'est plus leur répétition que leur abondance qui finit par inquiéter le malade.

PERRON retrouve 21 fois ce symptôme dans ses observations. Dans cinq cas l'épistaxis fut la première manifestation de la maladie, isolée ou associée aux autres signes.

- autres signes : . écoulement muco-purulent qui peut être abondant et fétide signant l'infection du néoplasme ou la sinusite concomittante.

. douleurs - il s'agit soit d'un syndrome céphalique évoquant une atteinte sinusienne soit d'une atteinte nerveuse par le néoplasme sous forme de névralgies de l'hémiface, de la région naso-sinusienne maxillaire, fronto-ethmoïdale ou sphénoïdale.

. Parfois, il s'est agi d'une polypose révélatrice.

En effet, la rhinoscopie antérieure après nettoyage et ablation des croûtes aurait pu montrer :

a) une tuméfaction qui siège très fréquemment dans le méat moyen près du cornet inférieur ayant la forme allongée d'un polype et la coloration brunâtre qui doit faire évoquer l'éventualité d'un mélanome.

b) Il peut s'agir aussi d'une tumeur d'allure maligne, véritable chouxfleur saignant au moindre contact, noyé dans une suppuration abondante. Lorsqu'elle siège au niveau de la tête du cornet, l'extériorisation est rapide.

Mais ce qui est important à noter, c'est le temps perdu entre l'apparition du premier signe et la consultation.

Dans une observation de LEROUX ROBERT, l'histoire clinique de son malade remontait à 3 ans. COLLINS notait la survenue d'épistaxis depuis 2 ans, nous-même une obstruction nasale depuis 6 mois et LEMARIEY des polypes depuis 4 ans. Ce qui a pu faire écrire à HUET: "A la recherche du temps perdu dans le diagnostic et le traitement des cancers des voies aéro-digestives supérieures".

2) Période d'état :

C'est à cette période que sont le plus souvent vus les malades. La symptomatologie reste la même mais l'obstruction est totale et souvent bilatérale, les épistaxis fréquentes tandis que les écoulements muco-purulents abondants incommode le malade, les douleurs deviennent insupportables et l'anosmie apparaît.

A l'examen :

- rhinoscopie antérieure : la masse bourgeonnante polypoïde molasse et saignante comble la fosse nasale dont le point de départ ne peut être précisé. Ailleurs, il s'agit d'une tumeur sessile largement implantée sur le cornet ou la cloison, masse grisâtre, noirâtre ou ardoisée saignant facilement.
- C'est à ce stade qu'il faut rechercher une éventuelle extension aux plans cutanés, jugaux et orbitaires ou à la voûte palatine et au rebord alvéolaire.
- La rhinoscopie postérieure complétée par le toucher pharyngien recherche une extension en arrière : choane et cavum.
- Le bilan radiologique est indispensable (radiographies standards et toмоgraphies dans les différents plans de l'espace) à la recherche de signes de diffusion qui dicteront la décision chirurgicale.

Le plus souvent la tumeur est endonasale et les sinus ne sont atteints que dans un tiers des cas.

- Enfin recherche des adénopathies qui, en fait, sont tardives, le long des gouttières jugulo-carotidiennes et sous-maxillaires et des métastases à distance. (F.O. systématique).

Les examens complémentaires soulèvent ^{avant} tout le problème de la biopsie :

- la biopsie dans de nombreux cas, reste indispensable au diagnostic mais elle est sujette aux erreurs et son interprétation est difficile. Dans tous les cas, elle devra être rejetée lorsqu'on a acquis la certitude du diagnostic de mélanome.

Si la biopsie est formellement condamnée par HUET et OMBREDANNE, bien souvent le diagnostic n'est qu'une surprise d'examen histologique. Lorsqu'on sait la fréquence avec laquelle surviennent les mélanomes achromiques, on comprend mieux que le pire ne peut pas toujours être évité. Enfin la recherche des cellules néoplasiques dans le sang et la moelle osseuse qui vient d'entrer dans la pratique courante, n'est positive qu'à la période de généralisation. C'est-à-dire à un stade où toute intervention sur la lésion primitive est inutile. Quant à la mélanine, elle n'est que rarement positive.

Avant d'envisager l'évolution, il faut dire un mot sur les formes purement intra-sinusiennes. Les formes intra-cavitaires sont extrêmement rares et peuvent toucher soit les sinus maxillaires (BIENAS, RUBENFIELD, HUET) soit le sinus frontal (LOEBEL) soit enfin l'ethmoïde (PIQUET, HUET, LEROUX ROBERT, ainsi que l'observation communiquée par le Dr MAZAURIC).

3) Evolution :

C'est la marche inexorable de tous les cancers. Cependant on doit souligner combien cette évolution est capricieuse et se fait par poussées. La tumeur augmente de volume et envahit tous les tissus voisins :

- en dedans refoulement de la cloison et extension à la fosse nasale opposée,
- en avant la tumeur gagne l'auvent nasal qu'elle déforme, élargit pour venir s'accoucher par la narine ;
- en dehors cette extension se fait aux voies lacrymales responsables de larmoiement, d'éruption de pus ou de sang à la pression des sacs lacrymaux. Alors que l'extension ethmoïdo-orbitaire est signée par le refoulement du globe oculaire.

- en haut la tumeur s'étend à la lame criblée et même aux méninges,
- en arrière il y a une extension au cavum et au sinus sphénoïdal,
- enfin, en bas, après l'atteinte au plancher osseux des fosses nasales et à travers l'infrastructure du maxillaire supérieur la tumeur envahit le palais. Ainsi dans l'observation d'AUBIN et RUPPE : le malade ne s'est inquiété que lorsque sa voûte palatine a été envahie alors que depuis 2 ans il présentait des épistaxis rebelles.

La propagation à distance se fait soit par voie lymphatique soit par voie sanguine. Cependant pour MAYOUX et PERRON "les métastases viscérales sont par contre relativement rares". Pour FOURNIE, le foie serait envahi une fois sur quatre tout comme les poumons.

Ces malades seront alors très rapidement frappés de cachexie mélanique.

4) Diagnostic différentiel :

Devant la banalité de la séméiologie, il faut toujours penser au cancer et pratiquer l'examen capital, la rhinoscopie qui mettra en évidence une tumeur de couleur parfois caractéristique. Dans ce cas, il faudra savoir s'abstenir de la biopsie. Cependant, il est des cas où le problème ne peut être tranché, la biopsie exérèse devient nécessaire.

Chacun des signes d'appel sont autant de diagnostics différentiels :

- l'écoulement muco-purulent peut être la signature d'une simple sinusite qu'il conviendra de confirmer par un examen rhinoscopique et radiologique.
- la survenue d'une obstruction nasale chez un sujet jeune peut correspondre à des troubles vaso-moteurs ou inflammatoires banaux avec une hypertrophie transitoire des cornets. Mais la survenue d'une obstruction nasale chez un homme ayant atteint la cinquantaine doit nous laisser plus perplexes.

- Devant des épistaxis à répétition, il faut savoir ne pas se contenter d'un diagnostic de polype hémorragique qui siège le plus souvent à la partie antéro-inférieure de la cloison dont le volume est variable et la coloration va du rouge sombre au noir. C'est une tumeur toujours bénigne qui n'augmente que très lentement de volume.

Les autres tumeurs malignes hémorragiques des fosses nasales en particulier l'angio-fibro-sarcome ne doit pas nous arrêter car tout comme le mélanome, il s'agit d'une tumeur hautement maligne à évolution galopante et dont la récurrence reste la règle ; c'est avant tout un diagnostic d'anatomie-pathologie.

II - CAVITE BUCCALE -

Les mélanomes de la cavité buccale occupent la seconde place. En 1950, CHAUDHRY dénombrait 105 cas et, depuis, les publications se succèdent : DELAIRE 1 cas, J. GAILLARD, G. LESNE, J.P. HAGUENAUER, C. JACQUEMARD (Lyon) 1 autre cas, enfin DUPERRAT 3 cas.

La localisation maxillaire supérieure passe et de loin au premier rang, soit 80 % des cas.

Il semble y avoir une nette prédominance féminine.

Là encore, il est possible d'individualiser un stade de début.

C'est une tumeur de l'adulte ; pour MOORE - MARTIN, la moyenne d'âge est de 50,5 ans.

1) Début :

a) Il peut s'agir de la transformation récente et progressive d'un naevus ; la tache augmente de volume, la coloration s'intensifie et des phénomènes inflammatoires apparaissent. Parfois, cette mutation est annoncée par des signes avant-coureurs sous forme de démangeaisons de sensations de picotement ou d'œdème.

Le naevus fait rapidement tache d'huile, sa surface reste unie et intacte. Ailleurs une voussure apparaît limitée au début mais qui se propage rapidement à l'ensemble du naevus tandis que la pigmentation s'accroît. A la périphérie de la lésion, un halo clair apparaît qu'accompagne une réaction érythémateuse. A ce stade une induration devient perceptible.

b) Dans d'autres cas, sur une muqueuse antérieurement saine, c'est l'apparition d'une tache lenticulaire brune ou noirâtre de la taille d'une tête d'épingle en verre qui s'étend rapidement, s'ulcère, s'infiltré.

c) Enfin un mélanome peut s'être développé à partir d'une mélanose de DUBREUIL qui augmente rapidement de surface, s'épaissit, s'indure pour devenir saillante et ulcérée.

En fait, c'est l'interrogatoire qui retrouve ces stades antérieurs car le malade ne vient consulter que lorsqu'il est gêné par une volumineuse tumeur ulcérée et hémorragique voire douloureuse.

2) Etat :

A la période d'état, la malignité ne fait plus de doute. Il s'agit soit d'une volumineuse masse végétante pigmentée, soit d'une simple ulcération pigmentée, soit enfin d'une zone végétante ou ulcérée non pigmentée. Certains opposent la forme purement tumorale indolore, le malade ne se plaignant que du volume de la tumeur, à la forme ulcéreuse douloureuse, l'inquiétant précocement d'autant plus que s'y associent des hémorragies. En fait, il ne saurait y avoir de distinctions aussi tranchées.

3) L'évolution est inexorable.

Dans une statistique récente, CHAUDHRY relève que sur 54 cas, 51 sont morts de la maladie et que dans 24 cas, la durée moyenne de survie n'a été que de 18,5 mois; CROQUEFER publie un seul cas de survie après 2 ans sans récurrence locale ni métastase. Quant à nous, la survie n'a été que de 10 mois. Mais il faut dire que le malade a été vu à un stade avancé.

L'évolution est à la fois locale : la tumeur s'étend rapidement à tout le palais, au voile, aux piliers, aux amygdales, au plancher de la bouche et aux cavités voisines ;

et générale : par voie lymphatique ou sanguine.

Sur 93 cas, CHAUDHRY note que plus de 50 % présentaient des ganglions cervicaux et plus de 20 % des métastases généralisées.

Bien souvent d'ailleurs, il s'agit d'une adénopathie révélatrice sous forme de ganglions durs, mobiles, indolores. Plus tard, lorsque la tumeur présentera une ulcération, ces ganglions seront noyés dans une réaction de péri-adénite.

4) Diagnostic :

Le diagnostic de mélanome est en général facile et comme le dit CARLIER "la rapide évolution d'une tumeur bosselée, verruqueuse, pigmentée, ne prête guère à confusion".

On élimine facilement les pigmentations traumatiques qui succèdent à des inclusions de machefers, goudrons ou graviers après accident de la route, ou les pigmentations professionnelles voire thérapeutiques.

Cependant il y a une certaine similitude avec un épithélioma baso-cellulaire pigmenté et un papillome pigmenté. C'est la biopsie qui tranchera (biopsie exérèse). Cependant devant une forme achromique il faudra savoir éliminer un épithélioma malpighien ; le naevo-cancer est plus mou, plus végétant et parfois même pédiculé.

Enfin chez l'enfant, en l'absence de pigmentation, il peut s'agir d'un sarcome ou d'un kyste du maxillaire. Il faut savoir en effet que la forme de l'enfant existe mais l'évolution est strictement locale.

III - TUMEURS MELANIQUES de l'OESOPHAGE -

Depuis le premier cas publié par BAUR en 1904, sont venus s'ajouter 28 autres observations de mélanomes malins oesophagiens.

Il s'agit d'une tumeur extrêmement rare puisque sur 25 000 autopsies, LUDIN n' a trouvé qu'un mélanome de l'oesophage et sur 934 observations de mélanomes, ALLEN et SPITZ ne dénombrent qu'une tumeur oesophagienne. Le mélanome se voit à l'âge moyen de la vie ; le maximum de fréquence se situe entre 55 et 75 ans. Le plus jeune avait 38 ans et le plus âgé 82 ans. Les deux sexes sont touchés ; sur les 29 cas retrouvés dans la littérature, on notait 18 hommes pour 11 femmes. Comme nous l'avons vu, le siège d'élection se trouve au 1/3 moyen, 1/3 inférieur.

Enfin, dans seulement 3 cas, on notait des antécédents oesophagiens :

- essence déglutie 2 ans auparavant,
- 6 ans plus tôt, oesophagite après déglutition d'un os de poulet ,
- et 15 jours avant son entrée, un autre malade avait avalé un plombage.

1) Clinique :

Le maître-symptôme, comme dans tout cancer de l'oesophage, est la DYSPHAGIE accompagnée d'un cortège de signes généraux où domine l'AMAIGRISSEMENT.

a/ C'est la dysphagie qui amène le malade car rapidement elle devient totale. Au début, il s'agit d'une simple gêne pour les solides, d'une sensation d'arrêt qui passe rapidement avec une gorgée d'eau. La dysphagie progresse, le malade doit se contenter d'une alimentation semi-liquide puis liquide.

La marche de la dysphagie est donc foudroyante et inéluctable ; elle devient totale en moins de 2 mois pour NEGRE, 8 mois pour PUYO et 18 mois pour KEELEY.

Derrière ce signe majeur, se cache souvent une douleur qui peut même précéder la dysphagie (CHALMAGNE, FOWLER) . Douleur rétrosternale, épigastrique, vésiculaire et même inter-scapulaire ou intercostale. Ailleurs il s'agit d'une brûlure de type ulcéreux, de crampes, de sensation de striction voire de malaise.

Pour compléter le syndrome oesophagien viennent s'ajouter des vomissements et régurgitations avec hypersalivation.

Certains auteurs rapportent même maelena, hémoptysie, enrouement et toux.

b/ Atteinte de l'état général.

Il s'agit d'un amaigrissement constant, précoce et rapide qui va de pair avec la dysphagie (perte de 6 kilogrammes en 5 semaines pour MOERCH, de 25 kilogrammes en 6 mois pour BURNETT).

L'examen physique doit être soigneux à la recherche de ganglions (sus-claviculaires) et de naevus.

Devant la possibilité d'un cancer oesophagien des examens complémentaires doivent être entrepris qui confirmeront le diagnostic, apprécieront l'extension, préciseront parfois la nature (Biopsie) et qui enfin dicteront la conduite à tenir.

2) Radiologie :

Le naevo-carcinome se présente comme une tumeur pédiculée aux contours arrondis sans infiltration voisine aux tuniques avec dilatation sus-tumorale de l'oesophage.

Mais tout peut se voir au niveau de l'oesophage depuis les images lacunaires, le remplissage defectueux et irrégulier donnant l'impression d'un marécage jusqu'à l'infiltration d'une paroi qui reste rigide.

3) L'oesophagoscopie qui a permis par deux fois de rétablir le diagnostic devant une image radiologique faussement rassurante (NEGRE, MOERSCH). C'est la vue directe de la tumeur. L'oesophagoscopie apprécie le siège, la forme qui est le plus souvent pédiculée (12 fois) circonférentielle et sténosante (3 fois), le volume qui va d'une noix à un pamplemousse et dont la couleur noire typique n'est retrouvée que 8 fois. Elle permet par ailleurs la biopsie qu'il conviendra d'éviter si on suspecte un naevo-cancer.

Les aspects sont très variables ;

- volumineuse tumeur ronde obstruant la lumière oesophagienne ;
- tumeur polypoïde ou papillomateuse ;
- enfin véritable choux-fleur, hémorragique, friable avec des plages de nécrose dont l'interprétation est difficile du fait des exsudats inflammatoires.
- parfois, au point d'insertion sur la muqueuse, on trouve de "véritables tumeurs filles" (JOLIAT, FOWLER et LORING).

La recherche de la mélanurie reste le plus souvent négative. L'anémie hypochrome, l'hypoprotéïnémie sont le lot de tout cancer.

4) L'évolution est redoutable. Le temps écoulé depuis le début des symptômes jusqu'à la mort dépasse rarement quelques mois.

a/ extension oesophagienne et péri-oesophagienne.

La sous-muqueuse est infiltrée précocement par les mélanoblastes émigrés des thèques. La tumeur s'implante rapidement sur la muscularis mucosae au bout de quelques mois (BAUR 4 mois, FOWLER 5 mois).

Enfin la musculaire profonde est atteinte en moins d'un an.

La muqueuse péri-tumorale est le plus souvent macroscopiquement saine.

L'extension péri-oesophagienne peut être importante, touchant le lobe inférieur du poumon droit (JALESKI), le péricarde (BURNETT), la cavité pleurale (FERRO).

b/ extension ganglionnaire et métastases viscérales.

Les plus fréquemment touchés sont les ganglions péri-oesophagiens ; parfois leur aspect est anthracosique (DESGOUTTES).

Dans 2 cas, une adénopathie sus-claviculaire a été signalée (CHALMAGNE, KEELEY). Quant aux métastases à distance, ce sont surtout : le foie, le péritoine, le pancréas, les poumons et le cerveau qui sont atteints. Dans la littérature, on ne trouve qu'un seul cas de survie à plus de 6 ans (POMERANZ).

5) Diagnostic :

L'interrogatoire et la clinique éliminent facilement des lésions traumatiques ou inflammatoires de l'oesophage.

La radiographie reconnaît aisément les varices oesophagiennes, le méga-oesophage et l'ulcère peptique.

Il s'agit surtout d'éliminer les autres tumeurs.

a/ tumeurs bénignes : Ce sont les myomes - leiomyomes, rhabdomyomes, fibromes et les schwannomes-. Il s'agit de tumeurs pédiculées non indurées, non hémorragiques, de couleur rosée dont l'image radiologique est une lacune à contour régulier. L'oesophagoscopie et la biopsie lèveront le doute.

b/ Sarcomes pédiculés intra-oesophagiens : Ce sont des tumeurs tout aussi redoutables que le naevo-carcinome. Elles se présentent sous l'aspect d'une tumeur polypoïde à surface irrégulière, sphacélique dont la base d'implantation est indurée. La radiologie montre une image lacunaire, plus ou moins régulière. Enfin, l'oesophagoscopie permet d'accéder à une volumineuse tumeur hémorragique souvent sphacélique. Les parois oesophagiennes sont indurées mais jamais noires.

IV - AUTRES LOCALISATIONS -

1) Oreille moyenne

Les mélanomes de ce siège sont extrêmement rares puisque dans la littérature on n'en retrouve que 8 cas contre 140 situés à l'oreille externe.

Il semble exister une nette prédominance masculine : 6 hommes contre 2 femmes dont la moyenne d'âge est 40 ans. Toutefois, il a été trouvé un cas chez l'enfant et un autre chez un sujet de 47 ans.

Les antécédents d'otorrhée chronique sont retrouvés d'une manière constante alors que le traumatisme n'est évoqué que dans un seul cas.

Cependant, le petit nombre de cas publiés à l'heure actuelle ne permet pas d'en dégager une description clinique autonome :

- l'otorrhée prédomine,
- la paralysie faciale a été trouvée 2 fois,
- les vertiges ne sont notés qu'une seule fois,
- la surdité progressive est retrouvée d'une manière constante qui va probablement de pair avec l'augmentation de volume de la tumeur.

A l'examen, tout peut se voir.

On a parfois la "chance" de tomber sur une tumeur ayant l'aspect typique d'un mélanome à moins qu'il ne s'agisse d'une tuméfaction charnue saignante (ROSSI).

L'examen découvre soit un tympan d'aspect bleu foncé évoquant en premier lieu le glomus jugulaire (BAUER) soit un tympan infiltré ou rétracté (CORDES, MASSING).

Il peut s'agir d'une perforation tympanale ou même de granulations polypoïdes dans une cavité d'évidement (THORELL).

Enfin, l'examen otoscopique peut ne rien découvrir.

Devant l'absence d'une entité anatomoclinique précise, le mélanome sera une surprise de biopsie exérèse. L'évolution tant sur le plan local que général est extrêmement sombre. En effet, nombreux sont les cas où au premier examen, on trouve des métastases ganglionnaires et qu'à l'intervention on a la surprise de tomber sur un envahissement de la coisse, des cellules mastoïdiennes et du bloc labyrinthique. Les métastases à distance apparaissent et conduisent rapidement à la mort. En fin de compte, on note une survie à 18 mois (LEROUX ROBERT - ENNUYER) et une autre à 8 ans (ILITCH).

2) Amygdales

Il s'agit d'une localisation exceptionnelle puisqu'aux 12 cas dénombrés par GUERRIER et ORIOLE s'ajoutent ceux de SAVIC et de DELBO.

Les deux sexes sont touchés entre 50 et 70 ans.

La notion d'une pigmentation antérieure a été trouvée deux fois : HOWARTH rapporte le cas d'une femme présentant un mélanome amygdalien ; celle-ci avait constaté depuis 3 ans une pigmentation diffuse du palais et piliers. FLOCK rapporte un cas similaire.

Le symptomatologie est extrêmement pauvre ; il s'agit le plus souvent d'une sensation de corps étrangers au niveau de l'amygdale, d'otalgies ou de douleurs erratiques cervicales.

A l'examen, on peut trouver :

- une augmentation de volume de l'amygdale dans son ensemble (HUET) ou parcellaire (SVANE)
- une infiltration ardoisée sur une amygdale de volume normal (HUET, BERART)

La consistance peut être soit molle (SCHIBLER, HUET) soit ferme, caoutchouteuse (HOWARTH), rarement hémorragique. La pigmentation peut être diffuse et uniforme soit au contraire clairsemée et polychrome de l'ardoisé au rouge pâle.

- Ailleurs, comme dans le cas de LEROUX ROBERT, l'examen découvre une masse bourgeonnante appendue au pôle inférieur de l'amygdale.

En général, l'extension est rapide : infiltrations des piliers, du voile et du sillon amygdaloglosse. Des tumeurs filles plus ou moins pigmentées peuvent se développer sur les piliers antérieurs ou le palais mou (SCHIBLER). Le processus néoplasique peut intéresser les deux amygdales (LEROUX ROBERT, HOWARTH, FLOCK). La plupart des auteurs insistent sur la précocité des adénopathies et des métastases ; les adénopathies peuvent même être découvertes dès le premier examen (HUET, LEROUX ROBERT).

L'évolution malgré la traitement conduit à l'exitus en moins d'un an.

3) Rhinopharynx

On retrouve dans la littérature 13 cas de naevo-carcinomes de ce siège dont 3 métastatiques. C'est une tumeur de l'adulte entre 45 et 65 ans (un seul avait moins de 40 ans - PIPIA).

La séméiologie n'est pas spécifique de ce type tumoral mais elle est commune aux néoplasmes de cette région. Cependant la rhinoscopie postérieure est indispensable pour affirmer le néoplasme et devant une masse bourgeonnante, hémorragique de couleur noire ou brune, évoquer le naevo-carcinome. Mais on peut tout voir ; il s'agit soit d'une tumeur légèrement sanguinolente (4 fois), soit d'une tumeur ulcérée. Elle peut être dure ou molle, pigmentée ou achromique.

Pour LEROUX ROBERT, si ce siège n'est pas rare, il s'agit le plus souvent d'une propagation d'une tumeur de l'ethmoïde ou de la cloison.

4) Larynx

Les mélanomes du larynx sont encore plus exceptionnels que les sarcomes laryngés (1 % des tumeurs laryngées).

Aux 10 cas primitifs dénombrés par GUERRIER et DRIOL, il faut ajouter 3 formes métastatiques (FISHERODESS, LONGHEAD, FAABORG) et 3 autres formes primitives (PANTAZOPOULOS, BIMES et GIGNOUX).

Les mélanomes du larynx touchent surtout l'homme comme les autres cancers laryngés ; on note 3 cas féminins (HUET, WELSH, SHIRONARA).

C'est un cancer de l'adulte âgé entre 50 et 60 ans, dans les antécédents desquels on note une laryngite et bronchite chronique et chez le malade de HAVENS une irritation pharyngée depuis un an.

Dans les mélanomes de la margelle laryngée, la dysphagie est le premier signe ; celle-ci remonte à 3-4 mois. Au début elle peut être modérée et intermittente accompagnée d'otalgie (HUET). Puis surviennent dysphonie et dyspnée.

Dans les formes endo-laryngées, le signe révélateur et constant est la dysphonie.

A l'examen on peut tomber sur une volumineuse tumeur étendue de l'épiglotte à la bande (DEJUAN, GIGNOUX). Ailleurs, la tumeur prend un aspect franchement polypoïde (MOORE), végétant ; ou bien elle est lisse et noire siégeant sur la bande ventriculaire droite (PANTAZOPOULOS).

Dans quatre cas la coloration était caractéristique. Parfois, il s'agit de la limitation d'un héli-larynx.

L'apparition de métastases ganglionnaires ou viscérales est rapide parfois même dès le premier examen (DE JUAN).

SHAHEEN mentionne l'apparition d'une tuméfaction sous et rétro-auriculaire ferme, irrégulière et fixée depuis 3 mois alors que l'enrouement persiste depuis 7 semaines.

Le cas de WELSH montre bien la rapidité d'évolution des mélanomes laryngés ; le malade présentait de multiples métastases tant ganglionnaires que viscérales (cérébrales et pulmonaires) alors que la dysphonie ne datait que de 4 mois.

Le pronostic est extrêmement sombre malgré une chirurgie large qui a donné jusqu'à présent les meilleurs résultats.

T R A I T E M E N T

Le traitement des naevo-carcinomes est un des problèmes les plus controversé. On a admis pendant longtemps l'abstention thérapeutique "NOLI ME TANGERE". Actuellement cette attitude n'est plus de mise ; certains ont même versé dans l'excès inverse par une débauche de toutes les méthodes thérapeutiques.

Pour certains l'agression thérapeutique que représente la chirurgie est un facteur de dissémination. Mais doit-on rester contemplatifs ?

Pour d'autres, le seul traitement est les rayons. Mais lorsqu'on connaît la remarquable radio-résistance des cellules mélaniques cette méthode doit-elle être envisagée ?

Enfin, certains ont obtenu des résultats probants avec les anti-mitotiques et les thérapeutiques hormonales mais leur action ne semble être que transitoire et freinatrice avant tout.

I - LES METHODES -

1) Abstention thérapeutique sous surveillance médicale très étroite (LEROUX ROBERT). On n'interviendra que devant une augmentation de volume progressive ou rapide de la tumeur.

2) Chirurgie sous l'impulsion de PACK, CONLEY, WEBSTER, ACKERMAN. Cette attitude n'est pas celle de l'école allemande. En particulier HELL RIEGEL : "On se demande s'il s'agit de mauvaise volonté, de l'ignorance des conséquences, d'une attitude thérapeutique fixée à la légère ou de sotte vanité lorsqu'on voit toujours appliquer au traitement du mélanome cette méthode erronée".

La position de SYLVEN n'est pas aussi tranchée. Enfin, KOPP et SCHWOERER ne rejettent pas a priori cette méthode.

Cependant la chirurgie doit être envisagée sous deux angles : la tumeur primitive et les éventuelles adénopathies.

a/ Tumeur primitive :

L'excision de la tumeur peut être réalisée soit au bistouri électrique, soit associée à la diathermo-coagulation qui doit passer très au large de la lésion, en tissu sain, enlevant la tumeur d'un seul bloc. Il faut passer au moins à un centimètre de la tumeur. Pour RAVAUT la diathermo-coagulation doit se pratiquer selon la méthode de "l'encorbellement". Mais pour HUGUENIN et SARACINO ce temps périphérique d'encorbellement est superflu.

Cette technique impose de piquer profondément sans faire charbonner, ce qui s'oppose au passage d'un courant de grande intensité (400 à 800 milli-ampères).

Les méthodes chirurgicales ont aussi de nombreux défenseurs en France, en particulier HUET et surtout l'école lyonnaise.

"La chirurgie semble donner, pour l'ensemble des tumeurs mélaniques, si l'on se réfère aux plus importantes statistiques, le maximum de survie.

On lui a reproché la dissémination lymphatique et la généralisation.

En fait, l'acte chirurgical ne nous a pas paru être si dangereux et notre opinion rejoint ici celle des chirurgiens cancérologues, vis à vis des tumeurs mélaniques cutanées"... "l'intervention doit être large et correcte, c'est-à-dire passer en tissu sain et contourner la tumeur sans l'intéresser" (MAYOUX, GONI, J.P. REBATTU, A.REBATTU, JACOD et J. GAILLARD). Donc électro-coagulation minutieuse, large, méthodique détruisant la zone malade après coagulation au large en tissu sain.

Les avantages de cette méthode sont certains : pas d'essaimage, nombre de survie à cinq ans appréciable, stabilisation voire régression des lésions métastatiques viscérales après électrocoagulation de la lésion primaire. Cependant malgré les précautions, les récidives locales et les métastases par essaimage sont possibles.

De toute manière l'exérèse au bistouri simple ou le thermo-cautère sont à proscrire.

b/ Les aires ganglionnaires :

Les opinions sont extrêmement nuancées. En fait, trois attitudes sont possibles :

- abstention pure et simple
- curage de principe
- curage de nécessité.

Pour ALAMOWITCH, les adénopathies cliniquement palpables, lors de la première consultation sont chose courante (42 %). Par ailleurs, 20 % des malades qui ne présentaient pas de ganglion présentaient en réalité un envahissement histologiquement vérifié ; ce qui a pu faire dire à TAILHEFFER : "s'abstenir de traiter les aires ganglionnaires parce qu'il n'y a pas d'adénopathies palpables équivaut à laisser évoluer dans un cas sur cinq une lésion secondaire".

Pour cet auteur, le curage ganglionnaire systématique est un véritable dogme.

- L'abstention thérapeutique : devant les échecs de la chirurgie, celle-ci ayant entraîné dans de nombreux cas une flambée des lésions mélaniques, LEROUX ROBERT adopte cette attitude. Celle de HUET est similaire et se cantonne dans l'expectative.

- Curage de nécessité : le pronostic est extrêmement sombre, s'il s'agit d'une métastase. DARGENT et de nombreux auteurs américains préconisent le curage de nécessité. Il peut s'agir soit d'un curage de monobloc soit d'un curage différé. La cure ganglionnaire secondaire laisserait le temps aux cellules malignes en migration dans les troncs lymphatiques, d'arriver aux ganglions (Les classiques pièges ganglionnaires de GOUGEROT). Par ailleurs, le traitement dans un premier temps de la lésion primaire permettrait un diagnostic histologique précis dans les cas douteux.

- Curage de principe : En l'absence de toute adénopathie la plupart des auteurs sont partisans du curage de principe, qu'il s'agisse de TAILHEFER, PILLERON, PACK ou LIND. Cette technique lorsqu'elle est réalisable, a les faveurs de l'école lyonnaise. Dans sa thèse A.REBATTU concluait : "l'expérience des chirurgiens cancérologues et leurs statistiques devraient dans l'état actuel nous inciter à pratiquer l'évidement ganglionnaire systématique. La fréquence des récidives ganglionnaires est également en faveur de cette technique".

Mais il ne faut pas tout demander à la chirurgie. Il faut faire la part du raisonnable et se soumettre à certaines règles, la localisation intervenant dans ce choix :

- ./ Lésion primaire limitée et d'accès facile afin de circonscrire la tumeur en passant en tissu sain à au moins un centimètre (pour certains, trois travers de doigt).
- ./ Adénopathies peu nombreuses, non disséminées, mobiles, et de volume modéré.

Les résultats de cette méthode sont pour PACK (à propos de 1 190 cas)

- 40,5 % de guérison à 5 ans si les ganglions sont intacts,
- 14,1 % de guérison à 5 ans si les ganglions sont envahis.

Pour PILLERON et ALAMOWITCH, sur 295 cas, ces auteurs obtiennent les chiffres respectifs de 40 % et 21 %.

3) Radiations

Depuis MAC-EUEN, la radiothérapie a ses fervents défenseurs, en particulier HELL RIEGEL: "les mélanomes appartiennent à la compétence exclusive du radiothérapeute".

Pour PACK cependant les mélanomes sont remarquablement radio-résistants. En effet après radiothérapie aux doses de 22 000 r. on retrouve des cellules cultivables.

Par ailleurs, la radiothérapie à faible dose, source d'hyperémie locale favoriserait la ségrégation.

La roentgenthérapie a obtenu cependant dans quelques cas d'importante stabilisation.

LONGHIN et ST GRIGORESCO ont obtenu 20 % de survie à 3 ans sur 36 cas par la radiothérapie conventionnelle.

Certains préconisent la télécobaltothérapie devant une adénopathie volumineuse à titre pré-opératoire. Mais lorsque le problème ganglionnaire est au-dessus de toute ressource chirurgicale, la radiothérapie est l'ultime recours.

Le mélanome malin serait une affection cyclique où alterneraient périodes de radiosensibilité et périodes de résistance. En effet, au point de vue histologique, le mélanome passerait d'un stade endocrine sensible au stade épithéliomateux sarcomateux résistant. D'où certains ont préconisé un traitement radiothérapique établi dans le temps afin d'accrocher l'une de ces phases.

La téléroentgenthérapie a été utilisée avec succès par R. et J. GAILLARD ; il s'agissait d'un mélanome des fosses nasales opéré et récidivant dont la guérison s'est maintenue plus de 5 ans par ce procédé.

La radium-thérapie en curiepointure a été utilisée avec bénéfice dans les lésions de la cavité buccale par MOORE et MARTIN.

Citons aussi les radio-isotopes. DAUDEN rapporte une importante régression métastatique cutanée et viscérale avec 200 mc de phosphore radioactif P 32.

Le laser devrait être une indication de choix dans le traitement des naevo-carcinomes, la mélanine les rendant particulièrement sensibles à ce rayon lumineux.

4) Traitement à visée hormonale

La puberté et la grossesse influenceraient la transformation maligne des naevi et hâteraient l'évolution.

L'hypophyse intervient dans la mélanogénèse.

Parmi tous les traitements à visée hormonale, seuls les procédés ayant pour but de ralentir l'activité hypophysaire ont pu paraître apporter quelques encouragements. HUET a obtenu de notables stabilisations par freinateurs hypophysaires chimiques ou par radiothérapie hypophysaire. GUERRIER pratique la destruction chirurgicale de l'hypophyse.

5) Chimiothérapie

La chimiothérapie anti-cancéreuse n'apporte pas grand espoir.

MATHE conseille le METHOTREXATE à haute dose avec utilisation simultanée de son antidote l'acide folique.

Les Américains utilisent l'association NITROSO-UREE et VINCRISTINE, la DIMETHYL-TRIASENO-IMIDAZOLE-CARBOXAMIDE qui donnerait 20 % de rémission. En fait, tout a été essayé avec des chances diverses, le MYLERAN et bien d'autres comme le sulfure d'éthyl bichlorure que conseillent HUGUENIN et SARACINO. Les alcoylants peuvent être utilisés comme traitement palliatif. POMMATEAU, DARGENT et REVILLARD étudiant l'action du THIOTHEPA sur les mélanoblastomes cutanés concluent: "son action est rigoureusement imprévisible mais certains succès ont été observés de sorte que ce produit peut mériter d'être associé au traitement chirurgical ou radiothérapique chaque fois que ceux-ci s'avèrent possibles".

6) Les associations

C'est avant tout l'association chirurgie-radiothérapie sur la tumeur primitive ou les éventuelles adénopathies. La radiothérapie peut être pratiquée à titre pré ou post-opératoire ou même encadrant la chirurgie comme le conseille DELACRETAZ : 3 000 r. avant l'intervention pour détruire les cellules en mitose, excision de la tumeur dans les 48 heures puis irradiation complémentaire jusqu'à un total de 8 000 r. en pratiquant 500 r. tous les 2 jours. L'application de cette méthode par BENGTSYLVEN a eu d'heureux résultats puisque la moyenne de vie des sujets présentant un mélanome pigmenté est passée de 17 à 67 mois et dans la forme achromique cette même moyenne de vie passait de 12,8 à 51 mois.

7) Pour terminer ce chapitre, citons encore les expériences récentes d'auto-immunisation. L'"échange" de tumeurs identiques entre deux malades par greffe puis transfusion réciproque de globules blancs, a eu un effet favorable dans un cas et une rémission partielle dans l'autre.

II - INDICATIONS THERAPEUTIQUES -

Elles sont propres à chacune des localisations. La multiplication des cas publiés ces dernières années au niveau des fosses nasales, de la cavité buccale ou de l'oesophage permet de dégager une idée générale à la lumière des thérapeutiques entreprises.

1) Fosses nasales :

PERRON dans sa thèse écrivait que toute tumeur mélanique du nez devait être opérée à la seule condition que son extension ne soit pas au-dessus des ressources chirurgicales. AUBIN et RUPPE préconisent eux-aussi l'exérèse des mélanomes sauf lorsque la généralisation est évidente.

Les contres-indications chirurgicales peuvent être d'ordre purement général, en particulier l'âge et l'état général, mais aussi d'ordre local ou loco-régional. Dans nos observations, 4 malades avaient plus de 70 ans et un autre avait même 84 ans ; on connaît combien les fonctions cardio-pulmonaires peuvent être précaires à cet âge, mais elles peuvent être améliorées par des traitements pré-opératoires. En second lieu, on doit tenir compte de l'extension de la tumeur qui doit être enlevée en totalité sans morcellement ; les métastases seraient pour certains une contre-indication formelle.

La voie d'abord devra être large. Il s'agit le plus souvent d'une incision para-latéro-nasale avec section médiane de la lèvre supérieure. On peut avoir recours à la voie de ROUGE DENKER et dans les formes avec irradiations antérieures à la voie gingivo-jugale. Quant à l'incision de FERGUSON elle est très usitée par les Anglo-saxons. Une ligature de la carotide externe a pu même être pratiquée dans un premier temps.

Mais devant une forme étendue, on aura recours à la radiothérapie.

Ce fut le cas dans l'une de nos observations.

Le plus souvent, la radiothérapie est employée à titre complémentaire : soit le radium in situ, soit la radiothérapie conventionnelle, soit le cobalt, soit encore le bétatron.

Dans nos observations on note que :

- l'aiguillage (8 MCD) combiné à la chirurgie a été utilisé une fois par le Dr GAILLARD ; un an après le malade ne présentait aucune récurrence locale ou générale.
- Le cobalt a été couramment distribué dans nos observations avec certains résultats heureux ; c'est ainsi qu'après 4 ans et 9 mois, le malade allait bien.

Avec la télécobaltothérapie, J. GAILLARD a obtenu une guérison à plus de 5 ans.

La contactothérapie au tube de CHAOUX a été utilisée par le Dr GIGNOUX. Il semble qu'il faille réserver son emploi aux mélanomes in situ, inférieurs à un centimètre de diamètre, superficiels, non infiltrants. La para-latéro-nasale permet une irradiation facile à ciel ouvert.

Quoiqu'il en soit, les indications seront toujours nuancées :

- si la tumeur est localisée : exérèse chirurgicale par électro-coagulation associée à la cobaltothérapie post-opératoire ou à l'aiguillage.
- si la tumeur est étendue : association d'un traitement à visée hypophysaire à la télécobaltothérapie.
- en présence de ganglion unique, mobile, peu volumineux, le curage ganglionnaire au moyen de l'électrocoagulation suivi de radiothérapie doit être entrepris. Pour d'autres, l'irradiation intense des adénopathies serait la meilleure indication (GUERRIER).

Enfin il semble qu'au niveau des fosses nasales, des gestes successifs soient autorisés comme le montre l'observation de cet homme âgé de 84 ans qui a présenté plusieurs récurrences in situ sans jamais de métastases.

2) Cavité buccale :

La plupart des auteurs s'accordent à reconnaître la supériorité de la chirurgie large, l'exérèse devant englober le plan osseux adjacent. Dans notre observation, il s'agissait d'un rebord alvéolaire supérieur. L'exérèse de la tumeur a comporté une résection de l'infrastructure. De nombreux auteurs américains donnent la préférence à la curiethérapie lorsqu'elle est possible.

La statistique de CHAUDHRY à propos de 61 cas illustre le problème :

- 15 cas furent traités par la radiothérapie - on a une seule survie à 3 ans
- 32 cas furent soumis à la chirurgie - on a 5 survies à plus de 3 ans et 2 survies à plus de 5 ans .

La tendance actuelle est donc à la chirurgie éventuellement combinée à la mise en place de radium ou à la télécobaltothérapie post-opératoire. Quant au problème ganglionnaire il se pose ici d'une manière cruciale puisque dans 50 % des cas, on a un essaimage ganglionnaire. Il semble que le problème doit être résolu de la même manière qu'au niveau des fosses nasales. Dans notre observation, l'exérèse de la tumeur avait été précédée d'un curage premier mais le malade n'a pas vu la survie dépasser un an.

3) Au niveau de l'oesophage :

La tendance actuelle est à la chirurgie surtout pour les formes du tiers inférieur. Il pourra s'agir d'une chirurgie large enlevant la tumeur et les ganglions susceptibles d'être atteints ou bien d'une chirurgie palliative pour permettre une alimentation.

a/ procédés palliatifs

- la gastroscopie que l'on doit éviter le plus souvent.
- mise en place d'un tube oesophagien par voie endoscopique, tube de SOUTTAR ou de RESANO, soit par voie chirurgicale, tube de MOUSSEAU.

b/ procédés curatifs

- l'anastomose simple de dérivation gastro-oesophagienne est une opération grave qui n'apporte que peu de bénéfice.
- Mais surtout l'oesophagectomie qu'il s'agisse de l'oesophagectomie avec rétablissement de la continuité par oesophago-gastrostomie, soit de l'oesophagectomie totale avec rétablissement de la continuité par colon en presternal ou intra-thoracique.

Les indications et contre-indications sont plus inhérentes à la chirurgie oesophagienne qu'à celle des naevo-carcinomes.

4) Autres localisations :

Le nombre restreint de cas de mélanomes localisés au larynx, rhinopharynx, oropharynx et oreille moyenne ne permet pas de dégager une attitude thérapeutique précise.

Nous nous bornerons à citer ce qui s'est fait et quelle est l'orientation la plus en vue actuellement.

. LARYNX

Aucune méthode n'est satisfaisante puisque tous les malades traités ou pas sont morts.

Cependant SHAHEN a obtenu la survie la plus longue soit près de 6 ans ; son malade avait eu une exérèse de la tumeur, curage ganglionnaire et radiothérapie.

Le malade de MOORE n'est décédé que 21 mois après la laryngectomie et celui de CURTISS traité par radiothérapie est mort au bout de 18 mois.

HUET et LABAYLE ayant pratiqué une exérèse limitée de la tumeur suivie de la téléroentgenthérapie et de freinateur hypophysaire n'ont pu empêché la récurrence locale un an après.

Dans notre observation, la récurrence s'est produite plus d'un an après la première intervention monobloc.

Il semble néanmoins que les meilleurs résultats aient été obtenus par une chirurgie large associée à la radiothérapie.

. RHINOPHARYNX

Il y a pratiquement autant de cas publiés que de thérapeutiques proposées. Les méthodes employées ont été :

- application locale de radium
- électrocoagulation puis roentgenthérapie
- radiothérapie puis radium
- radiothérapie sur les métastases
- ablation à la pince de DOYEN.

Seul le malade de INVERNIZZI, traité par électrocoagulation puis roentgenthérapie ne présentait aucun signe de récurrence après 5 ans.

. AMYGDALE

La plupart des malades ont été traités par l'association radiothérapie et électrocoagulation, mais les survies sont extrêmement brèves quelle que soit la chronologie que l'on adopte. SCHILLER fait suivre l'excision d'une radiothérapie complémentaire qui n'empêche pas la récurrence locale quelques mois après.

HOWART fait précéder l'excision par la radiothérapie qui n'évite pas l'extension à l'autre amygdale un an après.

. OREILLE MOYENNE

Le meilleur traitement paraît être actuellement l'intervention élargie (E.P.M.) avec mise en place d'aiguille de radium. Ceci n'est possible que devant une tumeur relativement individualisable.

Dans notre observation (thèse B. GIGNOUX), devant l'extension de la tumeur la chirurgie paraissait dépassée. L'association chimiothérapie 5 FU et THIOTEPA pendant 10 jours à la cobaltothérapie 5 000 rT a cependant permis une guérison à plus de 18 mois, date à laquelle le malade a été revu en parfaite santé.

P R O N O S T I C

Les mélanomes malins des muqueuses sont des tumeurs d'une très haute gravité. Leur pronostic est extrêmement réservé quelle que soit la thérapeutique employée. Il n'en demeure pas moins qu'il existe un génie propre à ces tumeurs. L'évolution peut être rapidement fatale en quelques mois ou au contraire la survie peut atteindre quelques années.

Cette évolution est conditionnée par le stade clinique de la tumeur, l'âge du sujet "Tous les malades à survie prolongée avaient plus de 65 ans" (M. ANCLA, J. DE BRUX, J. LEROUX ROBERT), certains caractères histologiques en particulier le nombre de mitose, enfin la localisation.

1 - Pour les fosses nasales, il semble que la durée moyenne de survie soit de 2 à 3 ans pour COLLINS, 4 pour TWEEDIE.

LEROUX ROBERT distingue les sujets ayant 65 ans au plus dont la survie a été de 3 à 4 ans et ceux ayant moins de 65 ans dont la survie est inférieure à 12 mois.

Dans nos observations, nous avons une survie supérieure à 10 ans chez une femme de 62 ans, une autre de 4 ans chez un vieillard de 84 ans enfin après 5 ans un homme de 62 ans ne présentait toujours pas de récurrence. La survie a été inférieure à un an dans un seul cas ; il s'agissait d'un homme de 55 ans qui dès la première consultation présentait une adénopathie. Par ailleurs un certain nombre de ces malades sont revus régulièrement en consultation sans récurrence.

2 - Cavité buccale

La plupart des auteurs admettent que l'évolution spontanée des naevo-carcinomes est très rapidement mortelle.

La gravité des mélanomes buccaux tient avant tout à leur silence; ce sont des tumeurs cachées et indolores envahissant rapidement le support osseux adjacent et métastasent très rapidement, ce qui fait que la chirurgie est dans de nombreux cas souvent dépassée.

La moyenne de vie est très souvent inférieure à 12 mois.

Sur 54 cas, CHAUDHRY note que la durée moyenne de vie n'a été que de 18,5 mois.

Le malade de LEROUX ROBERT (frein de langue) n'a vécu que 8 mois.

3 - Pour l'oesophage, le pronostic est encore plus réservé puisque 17 malades n'ont pas passé le cap des 6 mois.

Ici plus qu'ailleurs, le pronostic dépend du stade de la tumeur, de l'éventuelle atteinte ganglionnaire (seul le malade de CHALMAGNE vivait encore après 2 ans bien qu'il soit porteur d'un ganglion de TROISIER), et du siège. Le malade de BARTSH allait bien un an plus tard, celui de LORING ne présentait pas de récurrence 14 mois après l'intervention. Enfin celui de POMERAN était en parfaite santé 6 ans après l'intervention (Tous ces malades présentaient une localisation au tiers inférieur).

4 - Les autres localisations :

- L'évolution des mélanomes malins du rhinopharynx est rapidement fatale à moins de 2 ans (une seule guérison à plus de 5 ans - INVERNIZZI-).

-- Les 9 cas de mélanomes de l'oreille moyenne ont eu l'évolution suivante :

3 décès quelques mois après l'intervention

2 survies à plus de 3 ans (dont le malade de ILITCH a survécu 8 ans).

1 survie non précisée

1 survie à plus de 12 mois qui va bien et le malade de GIGNOUX qui après 18 mois a été revu en parfait état.

- Le pronostic des naevo-carcinomes amygdaliens est extrêmement sombre et la survie ne dépasse pas un an ; le malade de HUET est décédé en 7 mois. Cependant malgré la tendance à la généralisation, les malades de HOWARTH et de FLOCK ont eu une survie respectivement de 3 et 4 ans.

C O N C L U S I O N S

A propos de quatorze observations dont certaines inédites, nous avons fait une revue générale de la littérature des mélanomes muqueux de la sphère ORL.

Depuis VIENNOIS, nos connaissances de ce type tumoral ont progressé mais il demeure bien des inconnues.

Si l'origine primitive des mélanomes muqueux est admise par tous, deux écoles s'affrontent pour l'histogénèse. Les uns soutiennent la théorie épidermique, les autres dont MASSON, soutiennent la théorie neuro-ectodermique et apparentent le mélanoblaste à une cellule nerveuse que BIMES assimile à une cellule sympathique terminale.

Le mélanome est avant tout une affection de l'adulte âgé dont les localisations les plus fréquentes sont les fosses nasales, au niveau de la cloison, le cornet inférieur voire l'ethmoïde, la cavité buccale dont 80 % siègent sur la machoire supérieure, et l'oesophage dont la prédominance au niveau du tiers inférieur est indéniable ; 22 mélanomes oesophagiens sur 29 étaient situés au tiers inférieur.

Au point de vue histologique, ce qui frappe, c'est l'extrême polymorphisme structural d'une tumeur à une autre mais aussi dans une même tumeur, divers aspects peuvent se rencontrer, pseudo-épithéliomateux ou sarcomateux. Le microscope rend compte lui aussi de la grande variabilité cellulaire. La séméiologie n'a rien de pathognomonique.

Au niveau des fosses nasales, la survenue d'une obstruction nasale unilatérale progressive ou pas, d'épistaxis chez un homme ayant atteint la cinquantaine doit faire pratiquer l'examen-clef qu'est la rhinoscopie, car c'est au stade de début qu'il convient de porter le diagnostic si l'on veut avoir une chance de guérison durable.

Au niveau de la cavité buccale, la plupart des auteurs admettent la dégénérescence d'un naevus ou la transformation maligne d'une mélanose de DUBREUILH à moins qu'il ne s'agisse du développement d'un mélanome sur une muqueuse antérieurement saine.

Le plus souvent le mélanome n'est reconnu qu'à un stade avancé lorsque les douleurs signalent une ulcération à moins que les hémorragies inquiètent le malade.

Au niveau de l'oesophage, la symptomatologie est celle d'un syndrome oesophagien conduisant inéluctablement à la sténose. Il semble que les formes localisées au tiers inférieur soient les meilleures, ce sont celles qui sont les plus fréquentes. La radiographie et l'oesophagoscopie qui permet la biopsie, affirment le diagnostic.

Quant aux autres localisations leur séméiologie est celle des tumeurs de chacune de ces régions, mises à part les pigmentations antérieures ou les mélanoses précancéreuses que l'on rencontre au niveau des amygdales. Pour le pharynx, il s'agit neuf fois sur dix d'une découverte chirurgicale ou d'une réponse d'anatomie pathologie.

Rien n'a été plus controversé que la thérapeutique ; la multiplicité des méthodes thérapeutiques décrites nous montre bien le désarroi qui régnait dans le traitement des mélanomes.

Cependant sous l'impulsion de l'école américaine et de PACK, en particulier, il semblerait que l'évidement ganglionnaire succédant à l'exérèse de la tumeur primitive lorsque les conditions s'y prêtent, soit la plus satisfaisante, si on se réfère aux statistiques de cet auteur.

D'autres ont obtenu des résultats encourageants avec la contactothérapie ou même la télécobaltothérapie.

Quant aux thérapeutiques hormonales, elles ne font que ralentir la marche inexorable de la tumeur.

Quoiqu'il en soit le pronostic reste sombre ; LEROUX ROBERT insiste sur le fait que la durée de la survie est inversement proportionnelle au nombre de mitoses et est proportionnelle à l'âge du sujet.

Ici plus qu'ailleurs, la réussite de la thérapeutique demande une indication bien posée, car ce type tumoral n'admet pas la retouche.

Le Président de la thèse :

P. MOUNIER-KUHN.

VU et permis d'imprimer
Lyon, le 6 avril 1971.

Le Premier Vice-Président de l'Université
Président du Comité de Coordination Médicale,

R. TOURAINE.

B I B L I O G R A P H I E

- ALEXANDER F.W. - Malignant melanoma of the nasalseptum.
Laryngoscope, 1954, 64, 123.
- ALLEN A.C. and SPITZ S. - Malignant melanoma.
Cancer, 6, 1-35, 1953.
- ALLEN R.R. et BRUCE K.W. - Nevus of gingiva ; report of a case.
J. oral Surg., 1954, 12, 257.
- ANCLA M.M. (Melee), De BRUX J. et LEROUX ROBERT J. - Mélanomes malins des voies aéro-digestives supérieures.
Annales O.L., 80, 7-8, 1963, 663-679.
- AUBIN et RUPPE - Tumeurs mélaniques de la cavité buccale.
Rev. de Stomatologie, février 1932, *Annales ORL* 1953, n° 10.
- BALDRIDGE O.D. - Malignant melanoma of the mouth.
Excerpta Medica Cancer, Vol. 3, n°3, 1955, p. 221 ;
Oral Surg. 1954, 7-10, p. 1 108.
- BALDERSTON W.E. - Malignant melanoma of the palate ; case report.
Excerpta Medica, vol. 7, n° 4, 1954, p. 139.
Brit. Dent. J. 1953, vol. 95, n° 4, p. 84.
- BERKEISER S.W. et RAPPOPORT A.E. - The comparative morphogenesis of the dermo-epidermal nevi and malignant melanoma.
Ann. J. Path. 1952, 28, 3, 477-495.
- BIMES C. - Histopathologie des naevo-carcinomes cutanéomuqueux.
Bull. Ass. Française du cancer, 40, 481-528, 1953, n°4.
- BONNET - La mélanose et les tumeurs mélaniques.
Thèse Lyon, 1911.
- BOYD D.P., MEISSNER W.A., VELKOFF C.L. and GLADDING T.C. -
Primary melanocarcinoma of the Esophagus.
Cancer, 7, 266-270, 1954.

- BULLOCK W.K., THOMPSON H.L. and GREGORY G. - Primary melocarcinoma of the Esophagus.
Cancer, 6, 578-580, 1953.
- BURNETT J.M., ST JOHN E. - Primary melocarcinoma of the Esophagus.
Radiology, 57, 868-870, 1961.
- CALVET J., RIBET A., FOURNIE R. - Naevocarcinome de l'oesophage.
Ann. otolaryng., 79, 211-217, 1962.
- CHALMAGNE J. - Un cas de cancer mélanique de l'oesophage.
Acta oto-rhino-laryng. Belg. 5, 76-79, 1951.
- CHAUDHRY A.P., HAMPEL A. et GORLIN R.J. - Primary malignant melanoma of the oral cavity ; a review of 105 cases.
Cancer, 1958, 11, 923.
- COLLIN R. - A propos d'un cas de mélanome malin du naso-pharynx.
Bull. Soc. Belge Otol.-Lar.-Rhin. p. 401-421, 1939.
- CURTISS C., KOSINSKI A.A. - Primary melanoma of the larynx. Report of a case and review of the literature.
Cancer, 1955, 8, 961.
- DERIVERY J.P. - Contribution anatomo-clinique à l'étude des naevocarcinomes cutanéomuqueux.
Thèse Toulouse, 1953.
- DUPERRAT - Considérations à propos de naevi mélaniques.
Bull. Ass. française et Cancer, 1953, 40, n° 4, 463-465.
- EMONIN L. - Les sarcomes mélaniques du nez.
Thèse Lyon, 1922.
- ESTRADE J. - Etude analytique de 120 cas de naevocarcinomes.
Bull. Ass. française du Cancer, 40, 529-558, 1953.
- FAABORG, ANDERSEN K. - Malignant melanoma of the larynx.
Excerpta Medica, vol. 7, n°5, 1954, p. 186.
Acta Oto-Laryng. Stock, 1953, 43-44, p. 529.

- FABRE J., MAISONOBE L. et COLI J. - Mélanomes malins des fosses nasales.
Excerpta Medica, vol. 8, n°11, 1955, p. 350 - Toulouse M.
1954, 55/11, p. 887.
- FENNING F.R. - Malignant melanoma of the larynx.
Annals of otology, rhinology and laryngology, vol. 64, p. 1281.
- FOURNIE R. - Contribution à l'étude des naevo-carcinomes primitifs
des voies aéro-digestives supérieures - Thèse 1954.
- FRUHLING C. et WILD C. - Etude anatomo-clinique des tumeurs malignes
primitives de l'amygdale palatine.
Rev. Laryng. (Bordeaux) 75, p. 339-370. 1954.
- GIGNOUX M., PAPILLON J., GAILLARD J., MORGON A. - A propos d'une observation
d'une tumeur mélanique des fosses nasales.
Ann. oto-laryng., 1959, 76, 1120.
- GIROD C. - L'appareil hypothalamo-hypophysaire.
Cahiers médicaux lyonnais - Tl 42 - n° 19, juillet 1966.
- GUERRIER Y. et ORIOL R. - Les mélanomes malins primitifs en ORL.
Masson édit., Paris, 1964 (bibliogr. complète)
- GUERRIER Y., PAGES A. et MARREKCHI - Tumeurs mélaniques primitives naso-
sinusiennes.
J. fr. d'ORL et Chirur. max. fac. 1962, 11,2, 165-185.
- GUIBERT H.L., ORIOL R. - Les mélanomes primitifs de l'oesophage.
Rev. Laryng. 81, 46-91, 1960.
- HALES W.B. - Malignant melanoma of the hard and soft palate.
Proc. Roy. Soc. M. Lond., 1958, 51, 698.
- HUGENIN et SARACINO - Les tumeurs mélaniques.
Masson, Paris.
- HUET P.C., LABAYLE J. et GODDE C. - A propos des mélanomes primaires du
domaine ORL.
Ann. ORL, 1958,75, 356.
- HUET P.C., BERARD F., WICART L. - A propos d'un mélanome amygdalien.
Ann. d'ORL, 1953, 70, 11-12 : p. 783-785.

- JOLIAT H. - Contribution à la pathologie de l'oesophage.
Librairie nouvelle, Lausanne. Edwin Frankfurter, 1907.
- LEROUX ROBERT J. - Mélanomes malins des muqueuses des voies aéro-digestives supérieures. I - Etude générale clinique et évolutive.
(à propos de 20 observations personnelles)
Ann. oto-laryng. janv.-fév. 70, 87, n° 1-2, 13-34.
II - Signification pronostique de l'étude histologique.
- LOUGHEAD J.R. - Mélanome malin du larynx.
Annals of otol. rhinol. and laryngol., 1952, 61, n°1,
p. 154-158.
- LORING W.E. and ZEPPA R. - Melocarcinoma of the esophagus.
The J. of Thor. Surg. 32, 35-45, 1956.
- MACHELARD-FAYOLLE (Mme) - Contribution à l'étude des sarcomes primitifs de l'oesophage ; Thèse Lyon, 1961.
- MASSON P. - Tumeurs humaines.
Maloine Editeur - Paris, 1956.
- MAUERHOFFER - Mélanomes du naso-pharynx.
Annals p. 81 -1934, juin 1947.
- MAYOUX, GONI, REBATTU J.P., REBATTU A., JACOD M. et GAILLARD J. -
Dix observations inédites de tumeurs mélaniques des fosses nasales.
Journal français d'ORL, 1954, n°9, vol. 3.
- MENACACCI P. - Considération sur un mélanome malin du palais.
Revue de laryngologie de Portmann, vol. 78, n°5-6, 1957
p. 478.
Some remarks on a case of malignant melanoma of the
palate. Excerpta Medica, vol. 10, n°2, 1957, p. 50.
Boll. Mal. Orecch. 1956, 74/3, p. 285.
- MIKOL C. - Acquisitions récentes sur les mélanomes malins.
La Presse Médicale 29 avril 67, 75, n° 21.
- MOERSCH H.J. and BRODERS A.C. - Melano-epithelioma of the esophagus.
J.A.M.A. 88, 1319-1320, 1927.

- MOORE E.S. et MARTIN H. - Melanoma of the upper respiratory tract and oral cavity.
Cancer, 1955, 8, 1167 - Excerpta Medica, vol. 4, n°9, 1956, p. 806.
Cancer Philad. 1955, 8/6, p. 1169, nov.-déc.
- MOTLOCK E. - Melanosarkommetastase in Schelddrüse und Larynx.
Monatsch f. Ohren 61, 7, 849, Wiener ORL, Gesellschaft 5, IV, 1927
- NATALI R., MAHE E., KONSENS H. et MIROUX M. - Mélanome malin des fosses nasales associé à un volumineux naevus pigmentaire.
Ann. oto-laryng. oct.-nov. 1968, 85, n°7, 714-716.
- NEGRE E., GUIBERT H. et CAZALIS C. - Naevus épithéliomes primitifs de l'oesophage.
J. chir. (Paris), 76, 263-271; 1958.
- NICHET L. et MOUCHARD J. - A propos d'un cas de mélanome primitif de l'oesophage. Ann. oto-laryng., mars 1967, 84, n°3, 230-231.
- ORIOU R. - Les mélanomes primitifs de l'oesophage.
Thèse Montpellier, 1959.
- PACK G.T., GERBER D.M. et SCHARWAGEL I.M. - Traitements des mélanomes malins. Rapport de 1 190 cas.
Ann. Surg. 136, 905-911, 1952.
- PACK G.T. - End results in the treatment of malignant melanoma ; a report of 1 190 cases.
Ann. Surg., 1952, 136, 905-911.
- PANTAZOPOULOS P.E. - Primary malignant melanoma of the larynx.
Laryngoscope 74, 95-101, 1964.
- PERRON - Les tumeurs mélaniques du nez.
Thèse Lyon, 1922.
- PILLERON J.P. et ALAMOWITCH CH. - A propos de 436 cas de mélanomes malins.
Ac. de chirurgie, séance du 18 mai 1966, p. 436.

- PIQUET J.J., VANKEMMEL B. et BENOIT M. - A propos de trois cas de naevo-carcinomes des fosses nasales.
Journ. français d'ORL et chir. max. fac., 1962, 11, 3, 333-340.
- POLIAAICHKO D. - Melanoma of the naso-pharynx.
Vestn. oto-rhino-laryng. 22, p. 95-96, juillet 1960.
- POIRIER J. et Mme Ch. NUNEZ-DISPOT - Le mélanocyte.
La Presse médicale. 18 mai 1968, n°24,
13 juillet 1968, n°30.
- PONCET P. - *Encyclopédie médico-chirurgicale.*
- PONCET P. - Les mélanomes en ORL. Problèmes actuels d'ORL.
Maloine édit. Paris; 1965, p. 113-128.
- PONCET P. - Deux observations de mélanomes malins des fosses nasales.
Ann. Oto-Laryng., oct.-nov. 1966, 83, n° 10-11, 778-781.
- PUYO, PORTMANN M. - Mélano-carcinome primitif de l'oesophage.
Rev. Laryng., 71, 178-183, 1950.
- REBATTU A. - Tumeurs mélaniques des fosses nasales.
Thèse Lyon, 1954.
- SHAHEEN - Un cas de mélanome amélanique métastatique du larynx.
J. Laryng. 74, 3, p. 182-187. mars 1960.
- TAILHEFER A. et PILLERON J.P. - Le traitement des naevo-carcinomes (résultats et techniques).
Bull. Ass. Fr. Et. du cancer, 1953, 40, 466.
- TAILHEFER E. - Le naevo-carcinome.
Journ. des mal. cut. et syphilitiques, mars 1897.
- TERRACOL J. - Les maladies de l'oesophage.
MASSON Editeur.
- WELSH L.W. et WELSH J.J. - Mélanome malin du larynx.
Laryngoscope 71, 2, p. 185-191. ; février 1961.

